

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE GERIATRIA E GERONTOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GERONTOLOGIA BIOMÉDICA

GUILHERME MARCOS NOGUEIRA

**COMPARAÇÃO E ASSOCIAÇÃO DE MARCADORES INFLAMATÓRIOS,
DO METABOLISMO REDOX E GASTO CALÓRICO ENTRE
IDOSOS COM E SEM DÉFICIT COGNITIVO**

Porto Alegre

2014

GUILHERME MARCOS NOGUEIRA

**COMPARAÇÃO E ASSOCIAÇÃO DE MARCADORES INFLAMATÓRIOS,
DO METABOLISMO REDOX E GASTO CALÓRICO ENTRE
IDOSOS COM E SEM DÉFICIT COGNITIVO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), como requisito obrigatório para obtenção do título de mestre.

Orientadora: Dra. Maria Gabriela Valle Gottlieb

Coorientador: Dr. Irênio Gomes da Silva Filho

Porto Alegre

2014

GUILHERME MARCOS NOGUEIRA

**COMPARAÇÃO E ASSOCIAÇÃO DE MARCADORES INFLAMATÓRIOS,
DO METABOLISMO REDOX E GASTO CALÓRICO ENTRE
IDOSOS COM E SEM DÉFICIT COGNITIVO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), como requisito obrigatório para obtenção do título de mestre.

Aprovada em:

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Maria Gabriela Valle Gottlieb

Prof. Dr. Alfredo Cataldo Neto

Prof. Dr. Luciano Castro

CATALOGAÇÃO NA FONTE

N778c Nogueira, Guilherme Marcos

Comparação e associação de marcadores inflamatórios, do metabolismo redox e gasto calórico entre idosos com e sem déficit cognitivo. / Guilherme Marcos Nogueira. — Porto Alegre, 2014.

107 f.

Diss. (Mestrado) – Instituto de Geriatria e Gerontologia, Programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica, PUCRS, 2014.

Orientador: Profa. Dra. Maria Gabriela Valle Gottlieb.

Coorientador: Prof. Dr. Silva Filho, Irênio Gomes da.

Alessandra Pinto Fagundes
Bibliotecária
CRB10/1244

“O curso das mudanças estruturais que um sistema vivo de fato segue em sua realização ontogênica como sistema vivo específico surge, momento a momento, em sua história individual de interações”.

Maturana & Zöllner

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela magnitude da vida e por alicerçar meu caminho com grandes oportunidades de melhoria pessoal.

Aos meus maiores mestres, meus pais Ney e Sônia, que me nutriram sempre com muito amor, dedicando singulares momentos de convívio e cuidado que refletiram fundamentalmente na minha formação pessoal.

À minha esposa Samara, pelo amor, companheirismo, amizade e dedicação à família.

Aos meus filhos Rafael e Luíza, pelo amor incondicional e pela inspiração de vida, espontaneamente oferecida todos os dias.

Aos meus irmãos Alberto e Daniela, pela parceria e convívio que muito contribuem para minha felicidade.

Ao prof. Dr. Luciano Castro, pela confiança da indicação ao programa de pós-graduação do IGG, e incentivo à busca de melhor qualificação.

À minha amiga e sócia Andréia, pela parceria e auxílio em muitos momentos da construção deste trabalho.

À colega Vera Closs, pela incansável dedicação dispensada no auxílio da elaboração e organização do banco de dados utilizado neste trabalho.

À minha orientadora Dr^a. Maria Gabriela, pela dedicação somada a uma singular genialidade que abrange o campo da pesquisa e a capacidade de bem orientar.

Ao meu coorientador Dr. Irênio, pela atenção e auxílio na organização do banco de dados e análises necessárias para a realização deste estudo.

Aos professores do Instituto de Geriatria e Gerontologia (IGG), pela oportunidade do convívio e ampliação do meu conhecimento.

Às colaboradoras da secretaria Mônica e Cletiane, pela atenção sempre dispensada.

Às bolsistas Cristiane e Luciana, pela colaboração no trabalho laboratorial com os materiais biológicos utilizados neste estudo.

Ao prof. Dr. João Feliz, pelo auxílio na complementação das análises estatísticas, fundamentais para a finalização elaboração deste trabalho.

À minha cunhada Rita Cássia, pela dedicação e auxílio na formatação e ajustes finais deste trabalho.

A todos, muito obrigado!

RESUMO

Introdução: o declínio cognitivo (DC) possui uma etiologia multifatorial. Alguns estudos têm sugerido que a inflamação, o estresse oxidativo e a atividade física estão associados ao DC. Todavia, as evidências desta temática ainda são controversas. **Objetivo:** comparar e verificar a associação de marcadores inflamatórios, do metabolismo redox e gasto calórico entre idosos com e sem déficit cognitivo atendido pela Estratégia Saúde da Família do Município de Porto Alegre. **Métodos:** estudo transversal. A amostragem foi composta de 424 idosos (224 com função cognitiva normal e 220 com déficit cognitivo) pacientes da Estratégia de Saúde da Família em Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. As variáveis investigadas foram: sociodemografia, marcadores bioquímicos, inflamatórios (PCR-us, IL-6) e oxidativos (TBARS, AOPP e FRAP), gasto energético e função cognitiva. Os instrumentos utilizados foram os seguintes: para a avaliação de atividade física foi utilizado o Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire e para a mensuração de gasto calórico (METs) foi utilizado o Compêndio de atividades físicas: classificação de custos energéticos de atividades físicas humanas, sendo utilizados para análise final os valores convertidos em Kcal. Para a avaliação de habilidade cognitiva foi aplicada uma bateria de instrumentos neuropsiquiátricos. **Resultados:** diferenças estatísticas significativas não foram observadas entre os grupos com relação aos marcadores bioquímicos (exceto para o HDL-C, $p=0,006$), inflamatórios, oxidativos e poder antioxidante investigados. Foram encontradas diferenças estatísticas na idade ($p=0,002$), IL-6 ($p=0,020$) e tempo gasto em atividades físicas ($< 0,001$) com relação ao gasto calórico dos idosos. Nenhuma associação foi encontrada entre gasto calórico e cognição ($p=0,282$). Para tanto, quando considerado o tratamento estatístico pela regressão logística, este estudo evidenciou associação do déficit cognitivo apenas com idade e HDL-C. **Conclusões:** os resultados sugerem que os marcadores bioquímicos (exceto o HDL-C), inflamatórios e oxidativos e o gasto calórico investigado não estão associados com déficit cognitivo nos idosos. Somente a idade e o HDL-C foram associados ao déficit cognitivo nesta amostragem.

Palavras-chave: déficit cognitivo, inflamação, oxidação, gasto calórico.

ABSTRAT

Introduction: the cognitive decline (DC) has a multifactorial etiology. Some studies have suggested that inflammation, oxidative stress and physical activity are associated with the DC. However, evidence of this issue are still controversial.

Objective: to compare and verify the association of inflammatory, redox metabolism markers and caloric expenditure between older people with and without cognitive deficit assisted by the Family Health Strategy of the municipality of Porto Alegre.

Methods: Cross-sectional study. The sample consisted of 424 older adults (224 with normal cognitive function and 220 with cognitive impairment) patients of the Family Health Program in Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil. The variables investigated were: sociodemografia, biochemical markers, inflammatory (CRP, IL - 6) and oxidation (TBARS, AOPP and FRAP), energy expenditure and cognitive function. The instruments used were the following: for the assessment of physical activity was used the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire and the measurement of energy expenditure (METs) Compendium of physical activities was used: classification of energy costs of human physical activities, and used for final analysis of the converted values in Kcal. For the assessment of cognitive ability Bateira one of neuropsychiatric instruments was applied. **Results:** significant statistical differences were observed between the groups with respect to biochemical, (except to HDL-C, $p=0,006$) inflammatory, oxidative and antioxidant power markers investigated. Statistical differences were found in age ($p=0,002$), IL-6 ($p=0,020$) and time spent in physical activity (< 0.001) with respect to energy expenditure in the elderly. No association was found between caloric expenditure and cognition ($p=0,282$). To do so, when considering the statistical treatment using logistic regression, this study showed only association of cognitive impairment with age and HDL-C. **Conclusions:** the results suggest that biochemical (except to HDL-C), inflammatory, oxidative, antioxidant power markers and energy expenditure are not associated with cognitive deficits in the older individuals. Only age and HDL-C were associated with cognitive impairment in this sample.

Keywords: cognitive impairment, inflammation, oxidation, energy expenditure.

LISTA DE TABELAS

- Table 1.** Comparison of sociodemographic variables between older people with and without cognitive deficit.....52
- Table 2.** Comparison of biochemical, inflammatory and oxidative markers between elders with normal cognitive function and with cognitive deficit.....53
- Table 3.** Comparison of caloric expenditure and dispended time in physical activities between elders with normal cognitive function and with deficit.....54
- Table 4.** Comparison of age, biochemical, inflammatory, oxidative markers and cognition among the categories of caloric expenditure of the sampled elders.....55
- Table 5.** Independent factors associated to elders cognitive deficit based on the multiple logistic regression model.....56

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Equação para cálculo da taxa metabólica basal – DeWeir..... 41
- Figura 2.** Equação para cálculo da taxa metabólica basal – Harris & Benedict..... 41
- Figura 3.** Equação de gasto calórico em atividade física..... 42

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABAD	Proteína álcool desidrogenase
ACSM	American College of Sports Medicine
ACTH	Adrenocorticotropina
AHA	American Heart Association
AOPP	Produto avançado da oxidação Protéica
APOE	Alipoproteína E
ATP	Adenosina Trifosfato
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVD	Atividades de Vida Diária
Ca²	Cálcio
CAT	Catalase
cGSH-Px	Glutathiona Peroxidase Celular
CO₂	Dióxido de carbono
CRF	Adrenocorticotropina
DA	Doença de Alzheimer
DAC	Doença Arterial Coronariana
DC	Declínio Cognitivo
DCL	Declínio Cognitivo Leve
DCNT	Doenças Crônicas não Transmissíveis
DMS	Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DVa	Demência vascular
EF	Exercício Físico
ENF	Emaranhados neurofibrilares
ERO	Espécie Reativa de Oxigênio
ESF	Estratégia da Saúde da Família
FC	Frequência cardíaca
FRAP	Habilidade antioxidante de redução férrica plasmática ou “poder antioxidante”
GLn	Glutamina
GLu	Glutamato
HO•	Radical Hidroxila
HOCl	Ácido Hipocloroso
HPA	Hipófise-Pituitária-Adrenal
H2O2	Peróxido de Hidrogênio
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
IL6	Interleucina-6
IL10	Interleucina-10
MCI	Declínio Cognitivo Leve
MEEM	Mini Exame do Estado Mental
MET	Equivalente metabólico
NMDA	Receptor <i>N-metil D-Aspartato</i>
O²	Oxigênio
O2•	Superóxido
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Proteína C-reativa

PCR-us	Proteína C-reativa ultra-sensível
QR	Quociente respiratório
RNA	Ácido ribonucleico
RL	Radicais Livres
SD	Síndrome Demencial
SM	Síndrome Metabólica
SNC	Sistema Nervoso Central
SOD	Superóxido - Dismutase
TBARS	Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico
TCL	Transtorno Cognitivo Leve
TCV	Transtorno cardio vascular
TMB	Taxa metabólica basal
TMR	Taxa metabólica em repouso
TNF-α	Fator de necrose tumoral alfa
VO₂	Consumo de oxigênio
VO_{2máx}	Consumo máximo de oxigênio
VCO₂	Consumo de dióxido de carbono

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	19
2.1	Envelhecimento demográfico	19
2.2	Envelhecimento biológico	20
2.3	Envelhecimento biológico e envelhecimento cerebral	21
2.4	Alterações cognitivas no envelhecimento.....	23
2.5	Fatores de riscos clássicos e candidatos a alterações cognitivas	28
2.5.1	Idade.....	28
2.5.2	Escolaridade	29
2.5.3	Polimorfismo da Alipoproteína E (APOE)	30
2.5.4	Biomarcador inflamatório - Interleucina-6	31
2.5.5	Biomarcador inflamatório - Proteína-C Reativa (PCR).....	32
2.5.6	Estresse Oxidativo	34
2.5.7	Atividade física e função cognitiva	38
3	OBJETIVOS.....	43
3.1	Objetivo geral	43
3.2	Objetivos específicos.....	43
4	ARTIGO CIENTÍFICO	44
	Submission Confirmation.....	44
1.	INTRODUCTION	48
2.	METHODS	49
3.	RESULTS	52
4.	DISCUSSION	56
5.	CONCLUSION	62
	REFERENCES	63

5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	70
6	REFERÊNCIAS	71
	ANEXO A - QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO GLOBAL DO IDOSO – QAGI	83
	ANEXO B – A QUESTIONNAIRE FOR ASSESSMENT OF LEISURE TIME PHYSICAL ACTIVITIES – MINNESOTA (Taylor <i>et al</i>, 1978).	92
	ANEXO C – MINI EXAME DO ESTADO MENTAL – MEEM (Folstein <i>et al</i>, 1975; Brucki <i>et al</i>, 2003).....	94
	ANEXO D – CONSORTIUM TO ESTABLISH A REGISTRY FOR ALZHEIMER’S DISEASE - CERAD (Morris <i>et al</i>, 1989; Bertolucci <i>et al</i>, 2001).	96
	APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	101
	APÊNDICE B – TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS..	103
	APÊNDICE C – TERMO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	104
	APÊNDICE D – ADENDO DO TERMO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	105
	APÊNDICE E - PARECER/PROCESSO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA PREFEITURA MUNICIPAL DE PORTO ALEGRE	106

INTRODUÇÃO

O fenômeno do envelhecimento acomete todos os seres humanos e tem intensificado o interesse e o empenho de estudiosos na busca por desvendar todos os passos desse processo, bem como, suas causas. Isto é reflexo das mudanças demográficas que ocorrem no mundo e o crescimento substancial da populacional de idosos. Diversas teorias tentam elucidar o processo de envelhecimento a partir de elementos intrínsecos e extrínsecos que desencadeiam as modificações orgânicas e que, conseqüentemente, levam ao declínio fisiológico e funcional do indivíduo.¹

Comumente utilizado para justificar as mudanças morfo-fisiológicas que progressivamente comprometem a capacidade de resposta dos indivíduos ao estresse ambiental e à manutenção da homeostase, o envelhecimento é desencadeado ao longo do tempo e segundo Troen² pode ser classificado em dois tipos, sendo um biológico normal onde às modificações se dariam dentro de padrões universais e outro usual onde, adicionalmente ocorreria o aumento da prevalência de doenças crônicas que fragilizam o indivíduo (organismo) e potencializam ou aceleram o envelhecimento.

Dentro deste contexto, um dos grandes fatores envolvidos no processo de envelhecimento é o desbalanço redox celular gerando estresse oxidativo. Os radicais livres (RL), formados, principalmente a partir de processos metabólicos (ciclo do ácido cítrico) que envolvem a participação de O^2 e servem para extrair elétrons de hidrogênio dos nutrientes para serem transformados em ATP, promovem perturbações que podem ser benéficas ou deletérias de acordo com a demanda e a capacidade de administração dos níveis de oxidação pelos agentes antioxidantes.³

Quando em concentrações normais, os RL desempenham papel importante na administração de doenças infecciosas por ativação e recrutamento de células do sistema imunológico em resposta a processos inflamatórios. No entanto, quando a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) excede a capacidade de descontaminação do meio por agentes antioxidantes, estabelece aí um quadro de estresse oxidativo causando vários prejuízos à célula.⁴

Estudos de associação entre envelhecimento e estresse oxidativo datam mais de 50 anos, quando então, foi proposta por Harman, a teoria do envelhecimento onde estipula que o estresse oxidativo, resultante do aumento intracelular de

espécies reativas de oxigênio é o principal determinante do envelhecimento e expectativa de vida, bem como de várias desordens degenerativas.⁴

Além disso, conforme o indivíduo envelhece as células vão diminuindo sua capacidade funcional e o estresse oxidativo tem sido referenciado por alguns pesquisadores como importante responsável por muitos processos do envelhecimento causando danos às mitocôndrias pelo acúmulo excessivo de ERO, desencadeando progressivos danos.

Estudos têm despertado a atenção para o estresse oxidativo como base das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), no diz respeito à etiologia, principalmente pelos danos causados às macromoléculas e à membrana celular, desencadeando disfunção endotelial, aumento do processo inflamatório, disfunção mitocondrial e alteração do DNA.⁵

Além disso, o aumento do estresse oxidativo e inflamação são mecanismos bem conhecidos e caminham lado a lado em muitas doenças neurodegenerativas. No caso, o processo inflamatório é considerado como um mecanismo subjacente ao envelhecimento e às doenças associadas à idade, e pode servir como uma ponte entre o envelhecimento normal e processos patológicos relacionados ao envelhecimento.^{6,7,8,9} A inflamação crônica subclínica pode ser um marcador de limitação funcional em idosos em diversas doenças e condições de saúde¹⁰⁻¹¹. Neste caso, a literatura também tem evidenciado o papel subjacente do estresse oxidativo e inflamação em doenças neurodegenerativas.^{12,13}

O processo de envelhecimento é marcado tanto pelo declínio das capacidades motoras quanto pelo declínio das capacidades cognitivas. O declínio cognitivo (DC) é considerado um fator de risco para o aparecimento de demências, principalmente a doença de Alzheimer (DA) e, caracteriza-se por alterações no lobo temporal medial com déficits de memória anterógrada, especialmente nas tarefas de aprendizagem, acentuada pela disfunção no centro executivo que controla as estratégias de codificação e resgate de informações armazenadas.¹⁴

O declínio cognitivo parece estar associado a processos inflamatórios, cirúrgicos e de lesões, sendo estes fatores de risco potencializados com aumento da idade. A deficiência na consolidação da memória é um parâmetro significativo do declínio cognitivo e está associado à disfunção do Ca^{2+} e de receptores *N-metil D-Aspartato* (NMDA) diminuindo a excitabilidade da célula, provocando alteração na

plasticidade sináptica, a qual é fundamental para a memória. O envelhecimento cerebral encontra-se também, diretamente associado com quadros de estresse oxidativo e marcadores inflamatórios, os quais interferem na regulação das funções do Ca^2 apresentando-se como fatores de risco para doenças neurodegenerativas, desencadeadas por neurotoxicidade.¹⁵

A capacidade de resposta eficaz do sistema imunológico é outro mecanismo que se torna comprometido com o envelhecimento, pré-dispondo o organismo a um estado de inflamação sistêmica crônica pelo aumento dos níveis circulantes de citocinas, potencializado por fatores como obesidade, alimentação e nível de atividade física.

Em virtude da disfunção imunológica decorrente do envelhecimento, o organismo do idoso apresenta uma acentuação de biomarcadores inflamatórios, decorrente de maior circulação de citocinas pró-inflamatórias como interleucina-6 e a proteína C-reativa (PCR), as quais estão associadas a diversas patologias.¹⁶

Pessoas idosas apresentam prevalência de condições associadas à inflamação como obesidade, doenças crônicas e sedentarismo tornando difícil precisar se estas condições são causa ou consequência do aumento da inflamação no idoso. Vários estudos destacam o aumento de biomarcadores inflamatórios em idosos e várias estratégias estão sendo propostas para minimizar os níveis de inflamação associados com o envelhecimento tais como, administração de fármacos, modificações na dieta e intervenções no estilo de vida. Entretanto, os resultados dos diferentes estudos nesse tema ainda são controversos.

Nesta perspectiva, a atividade física aparece como um potente mecanismo de modulação atenuando os efeitos do envelhecimento sobre a resposta inflamatória, estresse oxidativo e consequentemente o declínio cognitivo.^{15,17}

Alguns autores ressaltam a importância da atividade física como responsável pela diminuição dos marcadores inflamatórios e de RL, e consequentemente dos efeitos destes no indivíduo idoso.^{18,19}

Um estudo conduzido por Silva et. al. demonstrou que a mitocôndria produz mais ERO quando o organismo está em repouso, respirando em ritmo lento e consumindo pouco oxigênio. Quando a mitocôndria está trabalhando ativamente, mais oxigênio é consumido e menos ERO são gerados. Esse achado corrobora com

a idéia de que o sedentarismo é um fator de risco importante para o aumento dos níveis de ERO.¹⁸

Diferentes aspectos destes benefícios são levados em consideração como a redução do tecido adiposo com o exercício físico, reduzindo conseqüentemente marcadores inflamatórios, local e sistêmico, aumento da produção de IL-6 no músculo, reduzindo a produção de TNF- α , aumentando citocinas anti-inflamatórias, a estimulação do sistema nervoso parassimpático que, através do nervo vago inibe a produção de citocinas pró-inflamatórias protegendo contra inflamação sistêmica. Além disso, o exercício físico agudo ativa o eixo da linha central hipotalâmico-pituitário-adrenal (HPA) promovendo a extrusão de cortisol, conhecido por seus potentes efeitos anti-inflamatório.¹⁴

A atividade física é reconhecida por diversos autores como benéfica para diferentes funções do organismo e estudos comprovam que a prática de atividade física pode minimizar a perda da capacidade cardiovascular, a qual está diretamente relacionada com a hipóxia cerebral, prevenindo, deste modo, o declínio cognitivo no idoso.^{20,21} Além disso, a prática de atividade física regular mantém o indivíduo ativo, preservando o bom funcionamento biológico, psicológico e afetivo/emocional, este último considerado por alguns autores como influente no desempenho cognitivo do idoso.²²

No entanto, os dados da literatura são ainda controversos ou inconsistentes em relação à associação de biomarcadores inflamatórios, do metabolismo redox, atividade física (gasto calórico) e declínio da função cognitiva em idosos. Tal fato contribui para que novas investigações sejam realizadas com o objetivo de alcançarmos uma maior compreensão da etiologia no campo das alterações cognitivas ligadas ao envelhecimento humano.

Dentro deste contexto, este estudo teve por objetivo descrever a associação de marcadores bioquímicos, inflamatórios, do metabolismo redox e gasto calórico entre idosos com ou sem déficit cognitivo atendidos pela estratégia saúde da família do município de Porto Alegre.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 ENVELHECIMENTO DEMOGRÁFICO

O envelhecimento populacional, diferentemente de longevidade, não se refere a indivíduos, nem a cada geração, mas, sim a estrutura etária da população. Diferentemente do que muitos pensam, não é a redução da mortalidade o componente responsável pelo aumento do envelhecimento, mas, sim o declínio sustentado de fecundidade, fazendo com que se inicie um processo contínuo de estreitamento da pirâmide etária e, conseqüentemente de envelhecimento da população.²³

No que se refere ao envelhecimento da população brasileira pode-se afirmar que até os anos 60 esta população apresentava-se quase estável, com distribuição etária praticamente constante em torno de 52% abaixo de 20 anos e, menos de 3% acima dos 65. No final da década de 60, inicia-se um acentuado e generalizado declínio da fecundidade alterando significativamente a taxa de reposição, passando de 5,8 em 1970 para 2,3 filhos por mulher em 2000, o que, conseqüentemente contribuiu para o envelhecimento da população.²³

Dados relacionados ao Censo 2000 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), indicavam que a população idosa no Brasil aproximava-se de 9,93 milhões e que, o crescimento previsto para os próximos 50 anos era de 18% da população total.^{24,25} Dados da revisão de 2008 apontam, que em virtude dos avanços da medicina e a melhoria das condições de vida da população, contribuem de forma significativa para o aumento da expectativa de vida, elevada de 45,5 anos em 1940 para 72,7 anos em 2008, e que, de acordo com as projeções do IBGE, o Brasil deverá continuar adicionando anos na vida média da população podendo atingir em 2050 um resultado de 81,29 anos. Estes valores associados a redução da taxa de fecundidade reflete no índice de envelhecimento, no que diz respeito a estrutura etária da população onde, em 2008 para cada 100 crianças de 0 a 14 anos haviam 24,7 idosos, mudando drasticamente em 2050 onde, para cada grupo de 100 crianças de 0 a 14 anos existirão 172,7 idosos.²⁶

2.2 ENVELHECIMENTO BIOLÓGICO

Diferentes teorias tentam elucidar o fenômeno do envelhecimento como a teoria da “substância vital”, da mutação genética, da exaustão reprodutiva, teoria neuroendócrina, teoria do resgate, do acúmulo de resíduos, das ligações cruzadas, dos radicais livres, do sistema imunológico, dos erros e da ordem à desordem, mas, a interdisciplinaridade e multiplicidade torna-se indispensável para a explicação de eventos biológicos complexos.²⁷

Os termos envelhecimento e senescência referem-se às modificações progressivas que ocorrem nas células, nos tecidos e nos órgãos, descrevem um período de mudanças relacionadas à passagem do tempo que causam efeitos deletérios ao organismo que afeta a fisiologia do organismo impactando a capacidade funcional do indivíduo, tornando-o mais suscetível a doenças crônicas.^{28,29}

As diferentes teorias relacionadas à biogerontologia ou a biologia do envelhecimento têm sido classificadas de várias formas sendo, frequentemente, apresentadas como: programada, postulando a existência de “relógios biológicos” que regulam o crescimento, a maturidade, a senescência e a morte e, estocástica onde a premissa é a identificação de fatores que induzem aos danos moleculares e celulares, aleatórios e progressivos.²⁸

A formação de radicais livres, consequência do metabolismo aeróbio é gerado em todos os organismos que utilizam oxigênio (O_2) nos processos metabólicos em condições normais e, aparece fortemente relacionado com o envelhecimento e as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT). Teoria proposta por Harman em 1956 propunha que a produção de radicais livres ou ERO causava danos moleculares e estava diretamente relacionado com as mudanças acentuadas no envelhecimento.³⁰ Os RL estão dispostos em abundância na natureza, no entanto, é dada maior atenção àqueles que apresentam maior potencial de toxicidade biológica, tais como Superóxido ($O_2\bullet$), Radical Hidroxila ($HO\bullet$) e o Oxigênio Singleto ($1/2O_2$), além de outros compostos como Peróxido de Hidrogênio (H_2O_2) e Ácido Hipocloroso ($HOCl$) que apresentam papel importante nas lesões celulares e teciduais, porém, não contém elétrons desemparelhados.³¹

A descoberta destes compostos assim como, o reconhecimento dos antioxidantes, contribuiu para a nova concepção da “Teoria dos Radicais Livres”, abrindo espaço para o conceito de “Estresse Oxidativo”. Nesta perspectiva do desbalanço entre a produção de ERO e a capacidade de desativação destes radicais por enzimas ou moléculas antioxidantes, constitui um dos desencadeadores do envelhecimento e favoreceu para originar a “Teoria do Estresse Oxidativo”, proposta por Harman.³²

2.3 ENVELHECIMENTO BIOLÓGICO E ENVELHECIMENTO CEREBRAL

O processo de envelhecimento pode estar associado a diversas comorbidades, em especial, doenças crônicas acometendo capacidades físicas e cognitivas de acordo com fatores genéticos, estilo de vida e características de vida dos idosos. As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) são as principais causas de morbimortalidade em sujeitos com mais de 60 anos com uma incidência de 59% das mortes no mundo, conforme a Organização Mundial da Saúde (OMS).^{30,33}

O processo de envelhecimento desencadeia modificações morfofuncionais em todo o sistema orgânico, não sendo diferente ao sistema nervoso. Quando comparados os impactos sofridos pelo cérebro, relacionados ao envelhecimento, o córtex frontal merece especial atenção, pois, além de compor a função executiva do comportamento voluntário, aparece como a região mais afetada, apresentando alterações na substância branca e maior degradação da mielinização^{34, 35, 36}

A memória é um elemento fundamental para a saúde cognitiva, pois, permite o acesso a informações obtidas em diferentes tempos e circunstâncias para a composição de respostas adequadas a diferentes situações. O hipocampo é outra área que sofre significativo impacto no envelhecimento, estando tais alterações relacionadas ao declínio da capacidade de memorização no idoso.^{37,38}

Como o córtex frontal, o hipocampo é uma estrutura sensível aos efeitos decorrentes do estresse oxidativo e processos inflamatórios, os quais se acentuam

no envelhecimento, provocando efeitos deletérios à estrutura cerebral e, conseqüentemente, disfunções na capacidade cognitiva.^{39, 40}

No caso do envelhecimento cerebral existe uma linha tênue entre o envelhecimento normal e o patológico, porém é consenso que, no processo normal, ocorrem as seguintes alterações:^{41,42,43,44}

- Atrofia cerebral com dilatação de sulcos e ventrículos;
- Perda de neurônios e diminuição da neurogênese e da plasticidade neuronal;
- Degeneração granulovacuolar;
- Presença de placas neuríticas;
- Formação de corpos de Lewy a partir da alfa sinucleína;
- Formação de placas beta-amilóides;
- Emaranhados neurofibrilares (ENF);

Entretanto, no envelhecimento patológico essas alterações ocorrem de forma mais acelerada e aparecem precocemente nas regiões temporais mediais e espalham-se por todo o neocórtex, como é no caso da doença de Alzheimer (DA).⁴⁴ Na DA, já em suas fases iniciais, estas alterações são mais acentuadas, particularmente a maior densidade de ENF no córtex entorrinal, subiculum e hipocampo, em correlação com os distúrbios precoces e proeminentes da memória factual (“secundária”) observados nesta doença.^{41,42} Contudo, todas essas alterações, nem sempre predizem deterioração neuropsicológica.⁴¹ Isto é, o diagnóstico neuropatológico deve levar em conta a gravidade dessas alterações, sua localização ou distribuição, a presença de lesões cumulativas prévias (como traumáticas, vasculares, neurotóxicas) e a história prévia de demência.⁴¹ A literatura neuropatológica registra casos diagnosticados clinicamente como “provável” DA, mas sem as alterações patológicas desta doença;^{45,46} e casos de sujeitos idosos cognitivamente intactos que apresentam grande número de placas neuríticas no neocórtex, satisfazendo os critérios diagnósticos de DA.⁴⁷

2.4 ALTERAÇÕES COGNITIVAS NO ENVELHECIMENTO

Alterações na função cognitiva são achados frequentes no processo de envelhecimento.⁴⁸ Diversas alterações no sistema nervoso central (SNC) estão relacionadas ao envelhecimento, tanto no aspecto neuroanatômico, de neurotransmissores e alterações neurofisiológicas.

As principais funções cognitivas são: atenção, função executiva, memória, habilidades visuo-espaciais e linguagem.⁴⁹ A diminuição da memória é provavelmente a mais prevalente das alterações cognitivas nos indivíduos idosos.⁴⁶ Trata-se, também, de um motivo frequente de consulta (queixa principal). Este achado é particularmente importante, pois pode indicar o estágio inicial de um quadro demencial, dentre os quais, a Doença de Alzheimer se destaca.

A função cognitiva é caracterizada por vários domínios como atenção, memória explícita, de trabalho e aprendizagem, que se relacionam entre si e estabelecem a condição global do indivíduo. O declínio de um ou mais destes domínios, que se apresentam com diferentes níveis de suscetibilidade em relação aos impactos do envelhecimento, levam o indivíduo a um grau de comprometimento que o pré-dispõem a graves prejuízos no funcionamento social e ocupacional.^{50,51}

O declínio cognitivo leve (DCL) ou transtorno cognitivo leve (TCL) aparece como um preditor da demência, reforçado por estudos que relatam a incidência de demência, por todas as causas, em 31,4% ao ano para idosos que apresentaram transtorno cognitivo leve em relação aos que apresentaram cognição normal (8,4%). Conforme o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV), o quadro demencial é caracterizado pela combinação de vários déficits nos domínios cognitivos, desencadeando complicações como afasia, apraxia, agnosia e comprometimentos na função executiva.⁵²

O transtorno cognitivo leve (TCL) é caracterizado por sintomas cognitivos, porém os sintomas não são tão graves que levem ao diagnóstico de demência.⁵³

Dentre os critérios propostos para o diagnóstico de TCL estão: (1) queixa de memória, preferivelmente confirmada por um informante; (2) déficit de memória indicado por testes (com desempenho de aproximadamente 1,5 desvio padrão abaixo da média de controles normais da mesma idade); (3) funções cognitivas

gerais normais; (4) atividades funcionais (sócio-ocupacionais intactas); (5) ausência de demência.⁵³

Há três subclassificações para o TCL (1) com comprometimento da memória; (2) com comprometimento de múltiplos domínios; (3) com comprometimento de um domínio cognitivo (linguagem, visuo-espacial, funções executivas) sem comprometimento da memória.⁵³ O TCL pode evoluir para demência, onde a taxa de conversão pode variar entre 6 e 25%.⁵³

O Transtorno cognitivo leve (TCL) apresenta dois subtipos caracterizados por amnésico e não amnésico, sendo o primeiro subtipo o mais comum, prejudicando o domínio da memória, considerado como proeminente e de maior prevalência na evolução para doença neurodegenerativas principalmente a doença de Alzheimer.⁵⁴

Estes dois subtipos de transtorno cognitivo leve ainda subdividem-se cada um em outras duas classificações, sendo uma de domínio simples e outra de domínio múltiplo. O transtorno cognitivo leve amnésico de domínio simples, afeta a memória mas não outro domínio cognitivo, diferentemente do amnésico múltiplo, o qual, afeta além da memória pelo menos outro domínio. No caso do transtorno cognitivo leve não amnésico de domínio único, este compromete um único domínio que não a memória e, o não amnésico múltiplo é marcado pelo comprometimento de pelo menos dois domínios que não a memória.⁵⁵

Ao longo dos últimos anos, o transtorno cognitivo leve (mild cognitive impairment - MCI) tem sofrido modificações conceituais, servindo como parâmetro representativo da transição de um estado cognitivamente preservado para o quadro demencial. Aprovado pela Academia Americana de Neurologia, o conceito de MCI é utilizado como um importante indicador para a prática de intervenção clínica no campo da medicina.⁵⁶

Um estudo realizado com idosos gaúchos mostrou uma prevalência de declínio cognitivo de 17,8% em idosos residentes em Porto Alegre e de 24,3% em idosos residentes de Veranópolis (Serra Gaúcha). Idosos mais velhos e com menor índice de escolaridade, bem como viúvos e separados, apresentaram piores resultados no teste do Mini Exame do Estado Mental (MEEM).⁵⁷

Outro fator importante que impacta diretamente nas alterações cognitivas decorre das doenças cerebrovasculares, as quais alteram o perfil neurofisiológico reduzindo o aporte químico a áreas específicas do cérebro, desencadeando um

transtorno cognitivo vascular (TCV), que ao criar prejuízo a qualquer domínio cognitivo, permite a identificação diagnóstica de transtorno cognitivo leve (TCL).⁵⁸

As doenças cerebrovasculares se apresentam em diferentes tipos, desencadeadas de maneira multifatorial incluindo micro e múltiplo infarto cortical, leucoencefalopatia, angiite, angiopatia amilóide cerebral, isquemia cerebral oclusiva e doenças de pequenos vasos, sendo estas duas últimas as mais acentuadas em indivíduos idosos.^{59,60}

Com o rápido avanço das taxas de envelhecimento populacional no mundo, evidencia-se concomitantemente o aumento da prevalência de Doenças Crônicas não Transmissíveis (DCNT), como as demências. As projeções indicam que nas regiões mais desenvolvidas do mundo 5,5% da população será composta por idosos, muito idosos (> 85 anos de idade), e que a incidência das demências acentuam-se na mesma proporção.⁶¹

No entanto, envelhecimento não é sinônimo de demência. Estudos mostram que entre 11% a 30% dos idosos centenários são cognitivamente e fisicamente saudáveis. Porém, a incidência de demência assume um avanço exponencial após os 90 anos com aumento anual, por todas as causas, que variam entre 12,7% a 40,7% dependendo do perfil etário.^{62,63}

A demência apresenta subtipos, sendo os mais comuns à doença de Alzheimer (DA) e a demência vascular (DVa). No entanto, parece não haver diferença significativa nas taxas de incidência entre ambas e todas as causas. Contudo, alguns estudos apresentam maiores taxas para DA em relação à demência vascular, sugerindo dificuldade de comparação. Isto porque, os indivíduos acometidos por demência vascular tendem a morrer mais precocemente em virtude dos quadros anteriores que envolvem doenças cardiovasculares e acidente vascular cerebral, estando menos propensos a atingirem uma idade avançada.^{64,65}

A etiologia da demência é ainda pouco conhecida, tendo influências importantes os fatores genéticos e ambientais. Existem diversos fatores de riscos para o desenvolvimento das demências do tipo Alzheimer, os quais se podem destacar: a idade, a escolaridade, pobre reserva cognitiva, histórico familiar da doença, fatores de risco cardiovasculares, composição genética, doenças crônicas (diabetes, depressão, Parkinson) e estilo de vida (fumo, álcool, dieta e sedentarismo). No caso, uma pobre reserva cognitiva também está bem

estabelecida como um fator de risco importante para o desenvolvimento de DA^{66,67} Bases da literatura científica sugerem uma associação entre a presença de declínio cognitivo leve (DCL) e desenvolvimento de demência em idosos. Entretanto, não está comprovado que estes indivíduos futuramente desenvolverão algum tipo de demência, como a DA.^{68,69} Dentre os fatores não moduláveis, a idade aparece como um importante fator de risco com taxas elevadas de incidência e prevalência de demência na população idosa. No entanto, a idade absorve o acúmulo contínuo de outros fatores que potencialmente favorece o estabelecimento de quadros demenciais e que podem ser modulados no decorrer da vida, como por exemplo, o estilo de vida.⁷⁰

A demência é uma síndrome clínica decorrente de doença ou disfunção cerebral, de natureza crônica e progressiva, e inclui, pelo menos, um dos seguintes prejuízos cognitivos: afasia (prejuízo na linguagem, secundário à ruptura da função cerebral); agnosia (falha em reconhecer ou identificar objetos, apesar de funções sensoriais intactas); apraxia (incapacidade de realizar atividades motoras complexas, apesar da capacidade motora intacta); perturbação nas funções de execução, como planejamento, organização, seqüência e abstração, os quais causam grandes prejuízos no funcionamento das capacidades funcionais e sociais, representando um declínio significativo em relação a um nível anteriormente superior de funcionamento.^{71,72}

Entre as pessoas idosas, a demência faz parte do grupo das mais importantes doenças que acarretam declínio funcional progressivo e perda gradual de autonomia, da independência e da função social. A incidência e prevalência das demências aumentam exponencialmente com a idade e, seus fatores causais são diferentes.⁷²

- **Vascular** = em decorrência da diminuição do fluxo sanguíneo que acessa o sistema nervoso desencadeado por insuficiência cardíaca.

- **Degenerativas** = doença de Alzheimer (DA); doença de Parkinson; demências frontotemporais (doença de Pick); demência por corpúsculos de Lewy

- **Neoplásicas** = implantes secundários; tumor cerebral primário (incomum); encefalite límbica (rara).

- **Traumáticas** = hematoma subdural; pós-traumática (incomum).

- **Tóxicas e/ou nutricionais** = deficiência de tiamina (pelagra); deficiência de vitamina B12; anóxia.

- **Infeciosas** = HIV; neurosífilis.

- **Doenças priônicas** = doença de Creutzfeld-Jakob

Com relação a DA em populações brancas, já está bem estabelecido na literatura que a idade, história familiar, sexo feminino, e a presença de uma ou duas cópias do alelo E4 do gene da apolipoproteína E são fatores de risco importantes.⁷³ Por exemplo, alguns estudos mostraram que parentes de pacientes brancos com DA estão em maior risco de desenvolver a doença do que indivíduos sem parentesco para o desenvolvimento de demência, e que esses riscos são maiores com o aumento da idade, no sexo feminino, e com probabilidade de levar uma ou duas cópias do alelo APOE 4 (E4E4).^{74,75,76}

A DA evolui em três estágios hierárquicos e que podem sofrer alterações:⁷¹

- **Estágio I ou Fase Inicial da doença:** caracterizado por sintomas vagos e difusos, que se desenvolvem insidiosamente, onde se destaca comprometimento da memória, desorientação progressiva em relação ao tempo e ao espaço. Também pode ocorrer, perda de concentração e de atenção, da iniciativa, retraimento social, mudanças de humor e de comportamento;

- **Estágio II ou Fase Intermediária:** deterioração mais acentuada da memória e de outros domínios da cognição, como afasia, agnosia, alterações visoespaciais e visuoconstrutivas e apraxia. Pode ocorrer agitação, agressividade, perambulação, perguntas repetitivas, reações desproporcionais e distúrbios do sono. Essas alterações levam, conseqüentemente, ao declínio funcional;

- **Estágio Terminal ou Fase Avançada:** todas as funções cognitivas estão seriamente comprometidas e tornam-se completamente dependentes para as AVD. No estágio terminal, ficam frequentemente acamados e incontinentes e geralmente acabam falecendo devido alguma complicação da síndrome da imobilidade.

A Doença de Alzheimer apresenta etiologia, clínica e achados patológicos heterogêneos, tornando o diagnóstico difícil. A detecção precoce da doença tem se mostrado importante. O diagnóstico diferencial com outras demências é importante, tais como demência vascular, demências fronto-temporais e distúrbios do movimento com demência. Os critérios clínicos devem se enquadrar na variabilidade clínica dos sintomas baseados na inteligência, linguagem, habilidades de memória,

ambiente social e cultural, presença de distúrbios emocionais não cognitivos e de que maneira a patologia afeta o cérebro do indivíduo, como por exemplo, alterações na simetria e grau de envolvimento cerebral.

Atualmente a abordagem diagnóstica da Doença de Alzheimer é baseada em três entidades: O Código Internacional de Doenças, o Manual de Diagnóstico e Estatística dos Distúrbios Mentais, 4^a edição (DSM-IV) e do *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA)*.⁷⁷

2.5 FATORES DE RISCOS CLÁSSICOS E CANDIDATOS A ALTERAÇÕES COGNITIVAS

O declínio cognitivo e a demência são associados a múltiplos fatores de risco genéticos e ambientais como, Apolipoproteína E (APOE), diabetes, hipertensão, traumatismo e doenças crônicas, os quais contribuem nas alterações morfofuncionais da estrutura cerebral levando o indivíduo a comprometimentos funcionais e de ordem social.⁷⁸

O declínio das funções cognitivas associadas ao envelhecimento tem sido densamente investigado e caracteriza-se, principalmente, pela disfunção das regiões do córtex pré-frontal e áreas responsáveis pela memória como hipocampo, ocorrendo a perda de conexões sinápticas, comprometendo, além da capacidade de planificação, a interação entre as memórias declarativa e processual e o processamento de informações implícitas.^{79,80}

2.5.1 Idade

Dentre os fatores de risco clássicos para declínio cognitivo e demência, a idade aparece como elemento fundamental nas alterações da estrutura e funcionalidade do cérebro, desempenhando um papel crucial na disfunção cognitiva

e no estabelecimento dos quadros de neurodegeneração. Estudos epidemiológicos evidenciam o perfil etário como importante fator de risco para doenças crônicas, incluindo comprometimentos na função cognitiva, apresentando uma relação proporcional de agravo dos quadros de déficit cognitivo com o avanço da idade, estimando-se um acometimento da população mundial em torno de 8% a 15% decorrente do tipo mais frequente de demência – a doença de Alzheimer.^{81,82}

O cérebro com o envelhecimento declina em diferente domínios, afetando componentes da memória, velocidade de processamento, linguagem e capacidade de comunicação relacionada a dificuldade de compreensão de palavras e significados, levando o sistema a significativos déficits.^{83,84}

Outros efeitos no cérebro decorrentes da idade comprometem a desmielinização axonal, prejudicando a capacidade de condutibilidade do impulso neural, a redução dos níveis dopaminérgicos e o volume de sangue oxigenado que chega ao cérebro. No entanto, tais efeitos são gradativamente estabelecidos no decorrer da vida, variando o tempo e a taxa de declínio cognitivo no indivíduo.⁸⁵

2.5.2 Escolaridade

Aspectos relacionados à função cognitiva em idosos tem sido foco de estudos nas últimas décadas e o nível de escolarização apontado como fator de risco para alterações cognitivas que contribuem para acentuar os impactos deletérios no envelhecimento, desencadeando o Transtorno Cognitivo Leve (TCL), um dos aspectos clínicos mais estudados na literatura internacional.⁸⁶

Níveis de instrução formal são evidenciados em estudos e estão associados com outros fatores de proteção como a prática de atividade física, demonstrando que indivíduos com maior nível de escolaridade engajam-se mais em programas de atividade física, contribuindo assim, para a redução dos riscos de desenvolver declínio cognitivo e demência.⁸⁷

Em estudo onde foram categorizadas as atividades físicas, o grau de escolaridade apresentou influência para as atividades de lazer, apontando maior nível em indivíduos de maior escolaridade.⁸⁸ Além disso, estudos com populações

de países como Austrália, Canadá e EUA, demonstram que grupos com maior nível de escolaridade são de 1.5 a 3.1 mais ativos do que aqueles com nível de instrução formal menor, independente do perfil etário.⁸⁹

As diferenças nos níveis de escolaridade relacionada à prática de atividade física são encontradas também em outros estudos onde grupos de idosos ativos apresentavam maior grau de escolaridade em relação aos sedentários. Os mesmos estudos apresentam achados comparativos relacionados à idade e declínio cognitivo, para os quais, foi constatado que os idosos ativos tinham idade inferior aos sedentários e os escores cognitivos eram, significativamente, maiores nos idosos ativos.⁹⁰

2.5.3 Polimorfismo da Alipoproteína E (APOE)

No aspecto genético, um dos fatores de risco mais evidenciados para declínio cognitivo e doenças neurodegenerativas é a Alipoproteína E (APOE), a qual juntamente com a idade desempenham um papel crucial nas alterações da função cognitiva. A APOE possui uma associação com a doença de Alzheimer, Corpos de Lewy neocortical e doenças cardiovasculares, estando intimamente ligada a deposição de placas β -amiglóide, em potencial mais significativamente do que com emaranhados de proteína Tau e complicações cardiovasculares.^{91,92}

Em estudo com aproximadamente 900 idosos onde foram verificados dados de avaliações cognitivas durante 20 anos, verificou-se uma associação significativa na relação APOE e idade para a neuropatologia de emaranhamento de Tau, na presença ou não de placas β -amiglóide. Além disso, o estudo apresenta relação da APOE com comprometimento cognitivo e que esta relação é dependente da formação e deposição de placas β -amiglóide e emaranhados de Tau.⁹³

2.5.4 Biomarcador inflamatório - Interleucina-6

Diferentes estudos sugerem a participação da inflamação na patogênese das doenças neurodegenerativas, incluindo a doença de Alzheimer. No caso, alguns estudos têm encontrado IL-6 e PCR em neurofibrilas cerebrais de indivíduos com DA. Além disso, níveis elevados destes marcadores têm mostrado associação com quadros de declínio cognitivo (DC) e transtorno cognitivo leve (TCL).^{94,95}

O cérebro é rico em componentes do sistema imunológico, dos quais, muitos são sintetizados por astrócitos e células microgliais. Quando da necessidade de uma resposta imune, a micróglia ativada secreta grande variedade de biomarcadores inflamatórios, as quais se associam no desenvolvimento de doenças neurodegenerativas pelo crescente número destas citocinas evidenciadas em doenças do SNC.^{96,97}

A IL-6 é uma proteína de baixo peso molecular, denominada citocina, secretada principalmente por macrófagos e células T, que age sobre a resposta imune tanto inata quanto adaptativa, contra microrganismos ou lesões que possam gerar inflamação.⁹⁸

Nos idosos, a IL-6 tem se apresentado como preditor de patologias cardiovasculares, que contribuem para o aumento do risco de alterações cerebrovasculares, podendo ocasionar desfechos neurodegenerativos.⁹⁹

Além disso, o aumento dos níveis séricos de IL-6 com o avanço da idade é responsável por algumas transformações fenotípicas como, por exemplo, aumento da Proteína C Reativa (PCR). E, adicionalmente, os estudos sugerem associação com declínio cognitivo e doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer.^{100,101}

Contudo, os resultados ainda são controversos, pois alguns estudos populacionais de *coorte* não apresentam associação entre marcadores inflamatórios e declínio cognitivo, mas somente com demência, tanto do tipo Alzheimer quanto a vascular.¹⁰²

Em estudos *in vitro* e *in vivo*, foi evidenciado que tanto o sistema nervoso periférico quanto o SNC expressam IL-6 e seus respectivos receptores glicoproteicos de membrana gp130 e mL6R, e que a IL-6 mesmo estando, na maioria das vezes, relacionada a processos inflamatórios e patológicos, contribui

significativamente na regulação normal do cérebro induzindo a febre, estimulando o eixo Hipófise-Pituitária-Adrenal (HPA), controlando o peso corporal, na recuperação de acidente vascular cerebral e, controle da ingestão e gasto energético.¹⁰³

Por outro lado, quando a IL-6 atua como mecanismo sinalizador do sistema imune, pode associar-se a desfechos deletérios no SNC, relacionando os astrócitos a fisiopatologia das demências e doenças neurodegenerativas. A IL-6 ao ativar o eixo HPA promove a extrusão de Corticotropina (CRF), influenciando na desregulação do sistema glutamatérgico pela diminuição da expressão de SLC1A2 e SLC1A3, proteínas transportadoras de aminoácidos do Glu no astrócito. Tal efeito faz com que o ciclo Glu/Gln seja alterado aumentando os níveis de glutamato extracelular, hiperativando receptores NMDA/glutamatérgico, promovendo excessivo influxo de Ca^{++} no neurônio. O Ca^{++} por ter um potencial de voltagem alto, em excesso, provoca neurotoxicidade e ao reagir com ERO, desencadeia uma cascata apoptótica pela desregulação mitocondrial e ativação das caspases.¹⁰⁴

A IL-6 tem sido apontada como fator preditivo do declínio cognitivo (DC) e demência, quando em níveis séricos elevados, independentemente de outros fatores de risco, como os das doenças cardiovasculares. Adicionalmente, estudos têm mostrado que a associação entre IL-6 e declínio cognitivo acentua-se nos indivíduos mais velhos, independente de outros fatores de risco.^{105,106}

No entanto, é importante ressaltar que os estudos sugerem que existe uma associação da doença cardiovascular e seus fatores de risco, incluindo a própria síndrome metabólica, e declínio das funções cognitivas, em virtude do aumento de citocinas pró-inflamatórias como IL-6 a qual, também induz a produção da síntese hepática de PCR, aumentando significativamente os níveis dos marcadores de resposta inflamatória.^{107,108} Contudo, é fundamental mais estudos nesse tema para elucidar o papel da IL-6 no declínio cognitivo em idosos.

2.5.5 Biomarcador inflamatório - Proteína-C Reativa (PCR)

A proteína C reativa (PCR-us) é um dos marcadores inflamatórios mais sensíveis e deriva principalmente da biossíntese hepática dependente da

interleucina-6 (IL-6), aumentando rapidamente em resposta a trauma, inflamação e infecções, sendo comumente utilizada como marcador de monitoramento de diversos quadros inflamatórios, assim como, a IL-6 produzida, principalmente por monócitos e macrófagos, classificada como uma citocina pró-inflamatória, que em excesso provoca efeitos deletérios como choque, coagulação intravascular disseminada, falência múltipla de órgãos e óbito.^{109,110}

Estudos constataam que os níveis elevados de PCR e IL-6 estão relacionados a medidas de resistência a insulina e linearmente correlacionados ao número de componentes de síndrome metabólica (SM) e a quadros de instabilidade coronariana que, conforme alguns autores constituem elementos de risco para acidente vascular cerebral (AVC) e lesões vasculares em substância branca cerebral podendo assim, contribuir para o desencadeamento de déficits cognitivos.^{109,111,112}

Idosos com risco de doença arterial coronariana (DAC) e acidente vascular cerebral (AVC) apresentam níveis discretamente aumentados de marcadores inflamatórios Proteína C Reativa (PCR) e Interleucina-6 (IL-6), os quais estão diretamente relacionados com doença cardíaca e insuficiência cardíaca congestiva (ICC) influenciando no surgimento de alterações cerebrovasculares que levam ao declínio cognitivo devido a ação sobre a microcirculação, sendo possíveis preditores do declínio funcional do idoso.^{17,109, 112}

A proteína C-reativa (PCR) é um marcador de fase aguda, dependente da IL-6, a qual é sintetizada pelo fígado quando em quadros de infecção, trauma ou estresse, expressa amplamente durante reações inflamatórias, assim como seu receptor gp130.¹¹³

Em estudo realizado com 313 idosos diagnosticados com transtorno cognitivo leve (TCL) e 1570 cognitivamente normais, com idades entre 70 e 89 anos, selecionados de forma aleatória, foram encontrados resultados significativos, entre a proteína C-reativa com transtorno cognitivo leve (TCL). No caso, indivíduos com TCL apresentavam níveis elevados de PCR, mesmo após ajuste de idade, sexo e escolaridade, reforçando a hipótese de que a PCR desempenha um papel importante no curso da disfunção cognitiva e na patogênese de doenças neurodegenerativas.¹¹⁴

2.5.6 Estresse Oxidativo

Os radicais livres, conhecidos por serem átomos ou moléculas que apresentam desemparelhamento de elétrons na sua orbital externa, assim como as espécies reativas de oxigênio que possuem ou não tal desemparelhamento e que podem ser derivadas de oxigênio (espécies reativas de oxigênio, ERO), nitrogênio (ERNs), carbono (ERCs) ou enxofre (EREs), são produzidos a partir do processo de respiração celular na mitocôndria, especificamente na cadeia de transportes de elétrons. E tornam-se potencialmente deletérios à membrana da célula e/ou aos organismos internos como DNA, quando ocorre a formação de produtos intermediários como o ânion superóxido ($O_2^{\cdot-}$), o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e o radical hidroxil (HO^{\cdot}), pela redução incompleta da molécula de oxigênio, sendo os responsáveis pela toxicidade do O_2 .^{115,116}

O acúmulo de produção de espécies reativas de oxigênio, produto principal do metabolismo aeróbio, desencadeia um processo de estresse oxidativo que está associado com aceleração do envelhecimento, alteração morfofuncional das estruturas celulares, desenvolvimento de demência e doenças neurodegenerativas, onde vários sistemas de neurotransmissão são comprometidos.^{117,118}

As espécies reativas, por meio do estresse oxidativo são responsáveis por inúmeras modificações nas biomoléculas, oxidando bases nitrogenadas, proteínas, degradando a membrana e provocando mutação no DNA, comprometendo assim, estruturalmente e funcionalmente a célula, levando-a ao processo apoptótico pela ativação das caspases.¹¹⁹

A atividade mitocondrial é responsável pelo ciclo respiratório da célula e de fundamental importância para a homeostase celular. Disfunções na atividade mitocondrial derivadas da ação deletéria de espécies reativas de oxigênio têm sido associadas a muitas doenças, incluindo doenças neurodegenerativas. Dentre as disfunções prejudiciais encontra-se a desregulação da atividade do Ca^{2+} provocada pela modificação da função do receptor glutamatérgico EAAT1, aumentando a produção mitocondrial de espécies reativas de oxigênio e induzindo assim, ao processo apoptótico.¹²⁰

É importante destacar que tanto a inflamação quanto o estresse oxidativo são eventos que estão na base da etiologia da maioria das DCNT e estão estreitamente

correlacionados entre si. No caso, do DC e das demências, tanto a de Alzheimer quanto a vascular, o estresse oxidativo parece ser um dos principais fatores associados aos prejuízos às funções cognitivas em idosos.¹²¹ Isto porque, os estudos têm mostrado que o tecido cerebral contém relativamente menos proteção antioxidante em vista de altos níveis de ácidos graxos poliinsaturados, fazendo com que seja mais vulnerável a danos oxidativos. E isso é reflexo da alta sensibilidade que as biomoléculas, tais como lipídeos e proteínas têm pelos RL ou ERO, o que resulta em danos ou degradação das mesmas.¹²²

Além disso, o SNC produz altas quantidades de ERO devido à alta taxa metabólica e é extremamente sensível a danos no DNA, especialmente, o DNA mitocondrial pela proximidade com a Cadeia de Transporte de Elétrons e pela falta de histonas protetora.¹²³ O acúmulo de ERO pode exacerbar os danos à mitocôndria, promovendo defeitos respiratórios mitocondriais e, conseqüentemente, morte celular.¹²⁴ Em condição de neurodegeneração, a capacidade das células de manter o balanço redox diminuiu resultando em disfunção mitocondrial, metabólica, da homeostasia do ferro e conseqüentemente em alterações do ciclo celular. Esse conjunto de eventos mostra que o estresse oxidativo está ligado à disfunção e morte neuronal.^{125,126,127}

Na doença de Alzheimer, considerada uma das mais comuns patologias neurodegenerativas, a disfunção mitocondrial parece desempenhar um papel importante devido, principalmente, a interação da proteína Beta Amilóide (β -amilóide) com a proteína álcool desidrogenase (ABAD), uma proteína da matriz mitocondrial a qual, em conjunto, provoca dano oxidativo mitocondrial e disfunção respiratória celular. Esses eventos provocam a inibição da atividade da enzima citocromo-C Oxidase (COX), aumentando a fosforilação da TAU, sugerindo que a disfunção mitocondrial contribui para a formação de emaranhados fibrilares.^{128,129,130}

O estresse oxidativo compromete, também, pequenos nucleotídeos que têm importante participação na regulação translacional de RNA mensageiro, os MicroRNAs que, também, desempenham um importante papel no desenvolvimento neural, promovendo a manutenção da homeostase celular contra o estresse e, participando em processos associados com a neuroplasticidade.¹³¹

2.5.6.1 Malondealdeído (MDA)

Muitos estudos evidenciam a relação dos danos oxidativos com a aceleração do envelhecimento cerebral e, também, com a patogênese de doenças neurodegenerativas, sendo constatado por meio de produtos da peroxidação lipídica (MDA), conhecidos como marcadores de danos oxidativos.^{132,133}

O malondealdeído (MDA) tem sido considerado um biomarcador global do dano oxidativo e trata-se de um secundário produto da peroxidação lipídica, derivado da quebra do clico de ácidos graxos polinsaturados e a ligação com o ácido linoleico, araquidônico e docosaexanóico, podendo ser medido livre por meio da utilização do ácido tiobarbitúrico (TBARs), os quais, ao reagirem entre si, formam uma composição de coloração rosa fluorescente.¹³⁴

A associação de estresse oxidativo e neurodegeneração é evidenciada também por meio de malondealdeído (MDA) aumentados em várias regiões cerebrais, bem como, no líquido cefalorraquidiano de indivíduos com Alzheimer ou transtorno cognitivo. Paralelamente, os estudos têm encontrado baixas concentrações de enzimas antioxidantes como, a superóxido dismutase, a catalase e da glutaciona nesses indivíduos.^{135,136,137}

2.5.6.2 Produto avançado da oxidação protéica (AOPP)

O AOPP é conhecido por ser um grupo tirosina utilizado como marcador para avaliar o nível de oxidação proteica e que contempla produtos proteicos reticulados, caracterizados pela estrutura mais rígida em virtude da interligação cruzada de cadeias poliméricas lineares e covalentes. Níveis elevados são encontrados em pacientes com patologias caracterizadas por altos níveis de produção de espécies reativas como diabetes, nefropatia diabética e retinopatia, tendo sido também propostos como mediadores patogênicos de diversas complicações.^{138,139,140}

O Peróxido de Hidrogênio (H_2O_2) é um subproduto intermediário e um substrato para o sistema da NADPH, na inflamação e no estresse oxidativo, onde o produto final desta reação é convertido em ácido hipocloroso potente (HOCL), o qual provoca também a formação de produto de oxidação de proteína avançada (AOPP),

onde os danos causados ao tecido são evidenciados através do Malondealdeído (MDA), um indicador de peroxidação lipídica mediado por espécies reativas.^{141,142,143}

Os estudos sobre a associação entre estresse oxidativo e declínio cognitivo ainda são escassos, e se tornam inexistentes quando são investigados novos biomarcadores, como o é o caso do AOPP e declínio em idosos. AOPP é um novo marcador de oxidação proteica e de inflamação e tem sido associado a algumas doenças, porém não com declínio cognitivo. Desta forma, o nosso estudo é o primeiro a investigar a associação entre AOPP e déficit cognitivo em idosos.^{144,145,146}

2.5.6.3 Habilidade de redução férrica plasmática ou “poder antioxidante” (FRAP)

O FRAP é um ensaio utilizado como indicador da capacidade antioxidante do plasma, avaliando a redução do complexo Fe³⁺-TPTZ (ferritripiridiltriazina) a ferroso-tripiridiltriazina (Fe²⁺-TPTZ). Alguns estudos têm mostrado que, em indivíduos com diabetes e complicações cardiovasculares, esses valores se apresentam reduzidos.¹⁴⁷

O uso de análises a partir da capacidade antioxidante tem auxiliado para evidenciar o importante papel destes agentes na preservação da função cognitiva, a qual apresenta grande vulnerabilidade aos efeitos deletérios causados pela ação de espécies reativas de oxigênio (ERO), quando em quadros de estresse oxidativo.¹⁴⁸ Em estudos epidemiológicos onde é demonstrada a importância de ingestão de frutas e legumes na preservação do declínio cognitivo, o ensaio de potência antioxidante de redução férrico (FRAP) é utilizado para mostrar os efeitos da dieta no aumento da capacidade antioxidante em mulheres idosas.¹⁴⁹

Os ataques decorrentes de radicais livres são bloqueados pela ação de antioxidantes e a identificação de efeito coordenado destes agentes no plasma humano, evidencia maior proteção em relação à ação isolada de qualquer antioxidante. O método FRAP quando utilizado para verificar o status antioxidante em indivíduos com doença de Alzheimer, encontrou menor capacidade antioxidante no plasma dos sujeitos com genótipo APOE, grupo este com maior incidência na doença de Alzheimer.¹⁵⁰

Entretanto, apesar do acúmulo de evidências sugerindo que os RL e a inflamação são mecanismos envolvidos na etiologia das doenças neurodegenerativas, ainda são escassas as informações sobre de que forma podemos modular essas moléculas e, assim, prevenir prejuízos à cognição.

2.5.7 Atividade física e função cognitiva

A atividade física regular na população idosa aparece como mecanismo de proteção ao declínio cognitivo, no que diz respeito a compreensão, praxia e percepção, sobrepondo inclusive aos efeitos da escolaridade reduzida, considerado um fator de risco ao comprometimento cognitivo. A comparação de resultados em testes de praxias, evidenciando escores mais baixos de idosas sedentárias em comparação com idosas ativas, sugere a importância da realização de atividades físicas sistemáticas como fator de proteção ao declínio cognitivo no envelhecimento.^{21,22,32}

A diminuição da capacidade funcional no indivíduo é desencadeada, na maioria das vezes, pela falta de mobilidade procedente do sedentarismo, podendo ser melhorada com a prática regular de atividade física, postergando o aparecimento de efeitos deletérios causados pelo envelhecimento.¹⁵¹

Existem ainda algumas controvérsias em relação ao aumento da capacidade aeróbia e a melhoria de muitos domínios cognitivos, gerando dúvidas sobre os reais efeitos do exercício físico na função cognitiva. Porém, estudos epidemiológicos mostram que indivíduos ativos apresentam menor risco de disfunções cognitivas do que pessoas sedentárias.²¹

Segundo Mc Auley e Rudolph, os benefícios do exercício físico partem da melhora no aporte de O² para o cérebro, aumento da síntese e degradação de neurotransmissores, diminuição da pressão arterial, níveis de colesterol e triglicérides, inibição da agregação plaquetária e, aumento da capacidade funcional.²⁸

A melhora das funções cognitivas decorrente da prática de atividade física pode ser justificada pela alteração hormonal de catecolaminas, adrenocorticotropina

(ACTH) e vasopressina, alteração na liberação de β -endorfina e serotonina, na ativação de receptores específicos e na diminuição da viscosidade sanguínea.¹⁵²

A relação entre fragilidade no idoso e declínio cognitivo está intimamente ligada e provavelmente compartilhem das mesmas bases fisiopatológicas, pois o sistema nervoso central (SNC) e muscular interligam vias patogênicas na perda da capacidade funcional. Estudos recentes demonstram que programas de exercícios físicos de resistência semanal provocam aumento da velocidade de marcha, melhoria das funções cognitivas e executivas, além de diminuir o risco de quedas.¹⁵³

A atividade física contribui significativamente para a diminuição de processos inflamatórios relacionados ao declínio cognitivo, através do aumento da capacidade cardiovascular por meio da qual, se potencializa o fluxo sanguíneo cerebral diminuindo a inflamação crônica no sistema nervoso. Exercícios físicos de alta intensidade e baixa duração promovem a extrusão da citocina interleucina-6 (IL-6) pelo músculo inibindo a produção de TNF-alfa e, induzindo a produção da citocina interleucina-10 (IL-10), um dos principais agentes anti-inflamatórios associados ao exercício.¹⁵⁴

A atividade física, em intensidades moderadas, tem sido apresentada como um potente mecanismo de modulação dos parâmetros fisiológicos, estabelecendo múltiplos benefícios à saúde e reduzindo as concentrações basais de marcadores inflamatórios como IL-6 e PCR. Contudo, os mecanismos envolvidos nesse processo ainda não foram completamente elucidados.^{155,156}

Um possível mecanismo se estabelece quando da ativação de receptores adrenérgicos, os quais aumentam a secreção de citocinas pró-inflamatórias e podem ser alterados, em sua capacidade funcional ou em densidade por meio da atividade física e do exercício físico, reduzindo conseqüentemente os marcadores inflamatórios.¹⁵⁷

Porém, esta perspectiva de redução dos marcadores inflamatórios decorrente da atividade física não é unânime na literatura, sendo evidenciado em alguns casos, elevação de IL6 e PCR na fase aguda do exercício, relacionando estes aumentos à resposta que antecede a adaptação crônica.^{158, 159}

Na atividade física e no exercício a IL6 é produzida em resposta ao estresse agudo, assumindo um papel anti-inflamatório na regulação das funções metabólicas.^{159,160}

O que pode justificar estes dados controversos com relação aos níveis de marcadores inflamatórios associados a atividade física, é o tipo de atividade, a duração e a intensidade imposta por cada indivíduo¹⁶¹

Além disso, a atividade física contribui na modificação de fatores psicossociais como estresse, ansiedade e transtorno depressivo maior, os quais influenciam nos níveis de marcadores inflamatórios.^{162,163}

Adicionalmente, diversos estudos têm mostrado que atividade física pode, ao mesmo tempo, modular parâmetros fisiológicos (metabolismo oxidativo, lipídico, de carboidratos, protéico, pressão sanguínea e etc.), quanto beneficiar a cognição. Poucos estudos tentam associar atividade física, estresse oxidativo e declínio cognitivo em idosos. Contudo, alguns autores sugerem que a atividade física pode postergar o declínio cognitivo, a partir da meia idade, via controle do estresse oxidativo e atividade antioxidante.^{164,165,166,167} Entretanto, a literatura nesse tema de estudo ainda é recente, escassa e controversa. E o nosso estudo tem o objetivo de contribuir para uma melhor compreensão dos fatores que possam estar envolvidos na etiologia das alterações cognitivas.

2.5.7.1 Gasto calórico

O gasto calórico refere-se a quantidade de energia despendida pelo organismo na forma de calor, e pode ser expresso na unidade de quilocaloria (Kcal), em diferentes parâmetros: $\text{Kcal}\cdot\text{min}^{-1}$; $\text{kcal}\cdot\text{h}^{-1}$ e $\text{kcal}\cdot 24\text{h}^{-1}$. Para determinar o gasto calórico de uma atividade, é necessária a mensuração do consumo energético em repouso, obtido por meio da taxa metabólica basal (TMB), multiplicada pelos valores do equivalente metabólico (MET).¹⁶⁸

A taxa metabólica basal (TMB) ou taxa metabólica de repouso (TMR), é utilizada como parâmetro base para a identificação do consumo de energia mínimo de cada indivíduo, além de prescrição de dietas e gasto calórico em atividades de condicionamento físico. A TMB é considerada a energia despendida por uma pessoa em condições de repouso absoluto deitada na cama por um período de 8 horas de sono, em condições confortáveis e jejum de 12 horas, enquanto a TMR pode ser medida em qualquer período do dia exigindo de 3 a 4 horas de jejum. Ambas as taxas podem ser mensuradas pelo método de calorimetria direta, que consiste na

medição de liberação fidedigna de calor decorrente do processo metabólico utilizando um calorímetro, ou indireta, calculada pelo consumo de oxigênio VO_2 .^{169,170}

No método de calorimetria indireta é estimada a quantidade de O_2 consumido e CO_2 produzido, permitindo ainda a obtenção do quociente respiratório (QR) pela relação VCO_2/O_2 . Os processos de mensuração da taxa metabólica basal evoluíram a partir de métodos equacionais que foram construídos para estimar valores do consumo energético, permitindo atuar sobre esta taxa na prescrição de atividades e dietas de reposição calórica. Algumas destas equações foram propostas por DeWeir (Figura 1) e, Harris & Benedict (Figura 2) e utilizadas como parâmetro por muitos profissionais da área da saúde e do esporte.¹⁷¹

Figura 1. Equação para cálculo da taxa metabólica basal – DeWeir

$$\text{GER(Kcal/dia)} = (3,94VO_2(\text{L/min.})) + (1,1VCO_2(\text{L/min.})) \times 1440$$

GER: Gasto energético basal
 VO_2 : Volume de oxigênio consumido (L/min)
 VCO_2 : Volume de dióxido de carbono consumido (L/min)
 1440: Número de minutos por dia

Weir, 1949

Figura 2. Equação para cálculo da taxa metabólica basal – Harris & Benedict

$$\text{TMR} = 66 + (13.7 \times \text{massa corporal em Kg}) + (5 \times \text{estatura em centímetros}) - (6.8 \times \text{idade em anos})$$

Harris & Benedict, 1919

As atividades físicas, no que se refere a intensidade, são geralmente determinadas pelo consumo máximo de oxigênio ($VO_{2\text{máx}}$), frequência cardíaca (FC), escala de percepção de esforço e equivalente metabólico (MET). A unidade de

equivalente metabólico (MET) foi construída para estimar o gasto energético despendido na atividade em relação ao valor metabólico em repouso, correspondendo a aproximadamente 3,5ml de oxigênio/kg/min. Onde, por convenção, foi determinado que a taxa metabólica de repouso corresponde a 1 MET, para o qual o valor é igual a $0,0175 \text{ kcal/Kg}^{-1}/\text{min}^{-1}$, ou seja, o valor em calorias que um corpo consome quando está em repouso.¹⁷²

Em relação a classificação das atividades quanto ao impacto de intensidade, foi proposta por PATE, *et al*, 1995, onde foram determinados como atividade leve (<3 METs ou <4 Kcal/min), atividade moderada (de 3 a 6 METs ou 4 a 7 Kcal/min) e atividade vigorosa (>6 METs ou >7 Kcal/min).¹⁷³

Como forma de preservar a saúde por meio do gasto calórico em atividade, instituições como American College of Sports Medicine (ACSM) e a American Heart Association (AHA), preconizam a realização de atividade física para adultos com intensidade de leve a moderada, no mínimo 30 minutos diários e com, pelo menos, frequência de 5 vezes semanais, podendo serem substituídas por atividades vigorosas alterando o tempo para no mínimo 20 minutos/dia e frequência de 3 vezes semanais, desde que o indivíduo esteja preparado para este grau de intensidade.¹⁷⁴

O compêndio elaborado por Ainsworth apresenta uma vasta relação de atividades físicas como de lazer, domésticas, de deslocamento, de trabalho e de condicionamento físico, sendo classificadas de acordo com o gasto energético pelo equivalente metabólico, podendo ser convertido a valores de Kcal (Figura 3).¹⁷⁵

Figura 3. Equação de gasto calórico em atividade física.

$$\text{Kcal} = (\text{MET da atividade} \times \text{Peso corporal(kg)/60}) \times \text{Tempo da atividade (min)}$$

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Comparar e verificar a associação de marcadores inflamatórios, do metabolismo redox e gasto calórico entre idosos com e sem déficit cognitivo.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Comparar as variáveis sociodemográficas entre idosos com e sem déficit cognitivo;
- 2) Comparar os níveis de marcadores bioquímicos (glicose, colesterol, HDL, LDL e triglicerídeos), inflamatórios (PCR-us e IL-6) e do metabolismo redox (TBARS, AOPP e FRAP) entre idosos com e sem déficit cognitivo;
- 3) Comparar o gasto calórico e tempo despendido em atividades físicas (leves, moderadas e severas) entre idosos com e sem déficit cognitivo;
- 4) Comparar os níveis de marcadores bioquímicos (glicose, colesterol, HDL, LDL e triglicerídeos), inflamatórios (PCR-us e IL-6) e do metabolismo redox (TBARS, AOPP e FRAP) entre as três categorias de gasto calórico da amostra;
- 5) Verificar a associação das variáveis sociodemográficas, bioquímicas, inflamatórias, do metabolismo redox, gasto calórico e déficit cognitivo na amostra.

4 ARTIGO CIENTÍFICO

SUBMETIDO A REVISTA CIENTÍFICA EXPERIMENTAL GERONTOLOGY

- Submission Confirmation

Experimental Gerontology (exg@elsevier.com)

[Adicionar aos contatos](#)

15:00

Para: maria.gottlieb@pucrs.br, vallegot@hotmail.com

De: **ees.exg.0.271201.63e65113@eesmail.elsevier.com** em nome de **Experimental Gerontology** (exg@elsevier.com)

Enviada: quarta-feira, 5 de fevereiro de 2014 15:00:31

Para: maria.gottlieb@pucrs.br; vallegot@hotmail.com

Dear Dr. Gottlieb,

Your submission entitled "LACK OF ASSOCIATION AMONG INFLAMMATORY, OXIDATIVE AND ANTIOXIDANT POWER BIOMARKERS, CALORIC EXPENDITURE AND COGNITIVE DEFICIT IN OLDER ADULTS." has been received by Experimental Gerontology. Your manuscript will soon be given a reference number.

You may check on the progress of your paper by logging on to the Elsevier Editorial System as an author. The URL is <http://ees.elsevier.com/exg/>.

Your username is: maria.gottlieb@pucrs.br

If you need to retrieve password details, please go to:

http://ees.elsevier.com/exg/automail_query.asp

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Elsevier Editorial System
Experimental Gerontology

For further assistance, please visit our customer support site at <http://help.elsevier.com/app/answers/list/p/7923> Here you can search for solutions on a range of topics, find answers to frequently asked questions and learn more about EES via interactive tutorials. You will also find our 24/7 support contact details should you need any further assistance from one of our customer support representatives.

**LACK OF ASSOCIATION AMONG INFLAMMATORY, OXIDATIVE AND
ANTIOXIDANT POWER BIOMARKERS, CALORIC EXPENDITURE AND
COGNITIVE DEFICIT IN OLDER ADULTS**

Guilherme Marcos Nogueira,^{1a} Vera Elizabeth Closs,^{1b} Bruna Luz,^{1c}
Rafael Noal Moresco,^{2d} Etiane Tatsch,^{2e} Guilherme Vargas Bochi,^{2f}
Luciana Azevedo Velho,^{1g} João Feliz Duarte de Moraes,^{3,4h} Carla Helena Augustin
Schwanke,¹ⁱ Irenio Gomes,^{1,5j} Maria Gabriela Valle Gottlieb^{1l}

1 Graduate Program of Biomedical Gerontology. Institute of Geriatric and Gerontology. Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul. Ipiranga Avenue, 6690, 3^ofloor, São Lucas Hospital. Porto Alegre, RS - Brazil. Zipcode: 90610-000. Phone: +555133368153. FAX: +555133203862.

2 Laboratory of Clinical Biochemistry, Department of Clinical and Toxicological Analysis, Center of Health Sciences, Federal University of Santa Maria, RS, Brazil. Graduate Program in Pharmaceutical Sciences, Health Sciences Center, Federal University of Santa Maria, RS, Brazil. Roraima Avenue, 1000, Building 26, Room 1401, Camobi, Santa Maria, RS - Brazil. Zipcode: 97105-900. Phone: +5555 32208941.

3 Faculty of Mathematics, Department of Statistics of the Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul. Ipiranga Avenue, 6681. Partenon, Porto Alegre, RS – Brazil. Zipcode: 90619-900. Mailbox: 1429.

4 Mathematical Institute of the Federal University of Rio Grande do Sul. Bento Gonçalves Avenue, 9500- Building 43, Room 111, Agronomia.. Porto Alegre - RS – Brasil. Zipcode: 91509-900. Mailbox: 15080.

5 Neurology Service of São Lucas Hospital / Pontifícia Universidade Católica of Rio Grande do Sul. Ipiranga Avenue, 6690, 3^ofloor, São Lucas Hospital. Porto Alegre, RS - Brazil. Zipcode: 90610-000. Brazil.

a. guilherme@planetacooperacao.com.br

b. veraec@terra.com.br

- c. brunaluz_87@hotmail.com
- d. rnmoresco@yahoo.com.br
- e. etianetatsch@gmail.com
- f. guilherme.bochi@yahoo.com.br
- g. lux_azevedo@hotmail.com
- h. moraesjfd@gmail.com
- i. schwanke@pucrs.br
- j. irenio.filho@pucrs.br
- l. maria.gottlieb@pucrs.br

Corresponding author:

Send all correspondence and requests to: Maria Gabriela Valle Gottlieb. Institute of Geriatrics and Gerontology. Graduate Program of Biomedical Gerontology. Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul. Avenida Ipiranga, 6690, 3ºandar, São Lucas Hospital. Porto Alegre, RS - Brazil. Zipcode: 90610-000. Phone: +555133368153. FAX: +555133203862. e-mail: maria.gottlieb@pucrs.br

ABSTRACT

Cognitive decline (CD) has a multifactorial etiology. Some studies have suggested that inflammatory, oxidative, antioxidant status and physical activities are associated with CD. However, the evidences about this subject are still controversial. We performed a cross-sectional study. The sample was composed of 424 older adults (224 with normal cognitive function and 220 with CD) patients from the Family Health Strategy in Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil. The variables investigated were: sociodemographic, biochemical, inflammatory (CRP-us, IL-6), oxidative (TBARS, AOPP), antioxidant power (FRAP) biomarkers, energy expenditure, and cognitive function. The instruments used were the following: for the physical activity evaluation it was used the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire and to measure the energy expenditure METS the Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities. For the assessment of cognitive ability, a battery of neuropsychiatric instruments was used. No statistically significant differences were observed between the groups regarding biochemical (except HDL, $p= 0,006$), inflammatory, oxidative and FRAP biomarkers and caloric expenditure. It was found statistical differences in age ($p= 0.002$), IL-6 ($p= 0.020$) and time spent in physical activities (< 0.001) in relation to older adults' caloric expenditure. The logistic regression showed that age (OR=1,05 [IC=95%; 1,02 - 1,08]; $p=0,004$) and HDL-C (OR=1,02 [IC=95%; 1,01 - 1,04]; $p=0,011$), are independent factors associated with CD. Our results suggest that the biochemical, inflammatory and oxidative markers, FRAP and caloric expenditure are not associated with CD in the elderly. Age and HDL-C were independent factors associated with CD.

Key-words: cognitive deficit, inflammation, oxidation, antioxidant, caloric expenditure, aging.

1. INTRODUCTION

One of the most frequent conditions associated with the aging process is cognitive decline (CD). During this process some cognitive functions are more negatively affected than others, for example the explicit and work memory, attention and executive function (Gallagher, 2011).

The literature has highlighted many factors associated with CD, such as: age, low levels of education, poor cognitive reserve, family history of this condition, cardiovascular risk factors, genetic composition, chronic diseases (diabetes, depression, Parkinson's) and lifestyle (smoking, alcohol, diet, sedentarism, leisure, social networks, etc). Several studies have demonstrated that physical activity is beneficial to the human organism, preserving good biological, psychological, emotional/affective and cognitive functioning (Craft et al., 2012). In addition, regular physical activity can minimize the loss of cardiovascular capacity, favoring blood supply to the brain, reducing the risk of developing vascular dementia (Leng et al., 2009; Antunes et al, 2006). Low levels of physical activity associated with modern sedentary lifestyles have been implicated in the etiology of dementia and mild cognitive impairment (Verdelho et al., 2012).

Recently, some studies have suggested that CD may have in its etiological basis oxidative stress and inflammation, which are mechanisms narrowly correlated within each other (Craft et al., 2012). Many studies show that high levels of ultra-sensible C-reactive protein (CRP-us), IL-6 and reactive oxygen species (ROS) are associated with cerebrovascular lesions (ischemia), which can consequently lead to cognitive decline and dementia (Leng et al., 2009; Gustaw-Rothenberg et al, 2010; Alves et al., 2005). Other studies have suggested that caloric expenditure, resulted by the practice of physical activity and antioxidant status can act as an effective mechanism of inflammatory response and oxidative stress modulation, attenuating the effects of aging on cognitive function, preventing dementia (Katzman et al., 1988; König et al., 2001; Cooper et al., 2002).

In this regard, older adults with a significant cognitive decline, have a higher risk of developing dementia (Katzman et al., 1988; Machado et al, 2011). This fact leads into relevant questioning about which are the factors representing protection or risk to this decline, besides classical risk factors that are associated with cognitive decline. There is no existence of studies to verify the association among caloric

expenditure, by physical activity, markers of oxidative, antioxidant power and inflammatory and cognitive deficit in older adults. In this context relies the importance of the present article.

2. METHODS

2.1. Study design

A cross-sectional study was conducted with volunteer older adults of the *The multidimensional study of the elderly in the family health strategy in Porto Alegre, Brazil (EMI-SUS)* (Gomes et al, 2013). The participants were users of the Family Health Strategy (FHS) of Porto Alegre, Brazil, which provides medical care to the population. Our study had 424 patients (152 man and 272 woman), who participated of data collection during the period of March to December 2012. The research was approved by the Research and Ethics Committee of PUCRS (protocol 10/04967), and all participants signed the informed consent term. The criteria used for patients inclusion were: 60 years or older, being an older adult registered in the FHS, having participated of the psychiatry, neurological and psychological assessment, as well the physical activity evaluation. Individuals with depression and/or dementia were excluded from the study. To the dementia and to the depression diagnosis, the DSM-IV criteria were used (Yesavage et al., 1983).

2.2. Variables analyzed

Were evaluated the following variables: sex, age, cognition, physical activity, biochemical, oxidative (Advanced oxidation protein products [AOPP], Ferric reducing ability of plasma [FRAP], thiobarbituric acid reactive substances [TBARS] and inflammatory markers (IL-6 and CRP-us). To the CD diagnosis a battery of neuropsychological instruments was conducted, such as: the CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease), that includes the Mini-mental state examination (MMSE) and tests that evaluate memory (fixation, evocation and recognition), language (naming and verbal fluency), the praxia (copy of drawings) and executive function (trail tests) (Bertolucci et al., 2001). The Clock test, Boston's naming test (brief version), verbal fluency (F-A-S), verbal fluency (animals), WMS – late recollection, WMS logic, extension ("Span") of digits. The tests were controlled for age and educational level, based on data for the Brazilian elderly population.

Cognitive deficit was measured by the MMSE results considering the cutoffs according to the participant educational level: less than 18 points for illiterate participants; less than 21 points for those with 1-3 years of schooling; less than 24 points for those with 4-7 years of schooling; and less than 26 points for those with more than 7 years of schooling), or when some neuropsychological test showed a two standard deviation result below the mean ($Z \leq 2.0$) (Morris et al., 1989; Kaplan et al., 1983; Rosen et al., 1984; Isaacs and Kennie, 1973).

To the dementia diagnosis it was used the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) criteria. All the research subjects had an appointment with a neurologist, a psychiatrist, a psychologist and a geriatrician to closely observe a possible diagnosis of dementia.

Physical activity was evaluated by the Minnesota Leisure Time Physical Activity (LTPA) Questionnaire adapted and validated to the Portuguese language (Taylor et al., 1978; Lustosa et al., 2011). Values correspondent to the METs (metabolic equivalent) of each activity according to the Minnesota questionnaire were extracted from the Physical Activities Compendium proposed by Ainsworth (Ainsworth et al., 1993). For the classification of the level of physical activity, the values expressed in METs were converted to Kcal/week, using the equation $IAM = \Sigma (I \times M \times F \times T)$, where IAM corresponds to the energetic expenditure of the last two weeks; I, the intensity of each activity in METs; M, the number of months/year in which the activity was performed; F, the average number of times in which the activity was performed in a month and T, the average duration of the activity in each occasion. The attainment of the values in kilocalories is given by the multiplication of I by the constant $0.0175 \times$ the weight of the individual in Kcal (Lustosa et al., 2011).

2.3. Biochemical, oxidative and inflammatory determinations

Blood samples were collected after a 12-h overnight fasting by venous puncture into gray and red top Vacutainer (BD Diagnostics, Plymouth, UK) tubes without anticoagulant. Specimens were centrifuged within 1 h of collection for 15 min at $2500 \times g$, and aliquots of serum samples were stored at 20 C. Biochemical examinations of total cholesterol, HDL, LDL, triglycerides and fasting glucose, venous blood samples were examined. The biochemical assays were performed with serum of the older adult patients by spectrophotometry in the semi-automated

biochemical analyzer TP Analyzer Basic – Thermo Plate. The biochemical tests were carried out with Labtest® kits: total cholesterol– enzymatic system by endpoint reaction; cholesterol HDL – system of selective precipitation of the low and very low density (LDL and VLDL) lipoproteins by endpoint reaction; glucose – enzymatic system by endpoint reaction; triglycerides – enzymatic system by endpoint reaction. LDL was determined by the Friedewald equation for individuals with TG < 400 mg/dL (Friedewald et al., 1972).

Plasma Advanced oxidation protein products (AOPP) levels were measured by Cobas Mira® (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland) according to the method described by Hanasand et al., 2012. Results calculated standard curve mol/L was given as the equivalent of chloramine. Ferric reducing ability of plasma (FRAP) levels were measured in the Cobas Mira® (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland) according to Benzie et al., 1996.

Thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) were measured by spectrophotometric method described by Janero (Janero, 1990).

IL-6 and ultra sensitivity C-reactive Protein (CRP-us) was measured by chemiluminescence immunoassay method according to the manufacturer's instructions (IMMULITE®/IMMULITE® 1000 IL-6 and us- CPR).

2.4. Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the SPSS/PC statistical package, version 17.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL). Data were statistically analyzed by comparison of averages: Test T Student and ANOVA to quantitative variable and chi-square test (Pearson) to categorical variables. The logistic regression was applied to evaluate the association between cognitive deficit (dependent variable) and the independent variables: age, marital status, income, total caloric expenditure, total time dispended in physical activities, glucose, total cholesterol, LDL, HDL, triglycerides, CRP-us, IL-6, AOPP, FRAP and TBARS. The variables that presented statistical relevance ($p \leq 0.20$) in the simple logistic regression (bivariate), were previously selected to the multiple logistic regression model. Statistical analyses were performed where all P values were two-tailed, and $P < 0.05$ was considered statistically significant.

3. RESULTS

The sample was composed by 424 older adults (152 men and 272 women), of which 200 were diagnosed with CD and 224 without. The mean age was $67,4 \pm 5,7$ for the normal cognitive group and $69,4 \pm 7,0$ for the CD group ($p=0,002$). The sociodemographic characteristics of the sample are presented on table 1.

Table 1. Comparison of sociodemographic variables between older individuals with and without cognitive deficit.

Variable	Sample N (%)	CD Frequency %	P
Sex			
Male	152 (35,8)	45,4	0,584
Female	272 (64,2)	48,2	
Marital status			
Single	65 (15,5)	47,7	0,079
Married	158 (37,7)	40,5	
Separated	75 (17,9)	48,0	
Widowed	121 (28,9)	56,2	
Educational level			
Illiterate	97 (22,9)	41,2	0,878
Incomplete middle school	264 (62,3)	51,9	
Complete middle school	63 (14,9)	36,5	
Income			
No income	32 (8,1)	53,1	0,052
Up to 1 m.w	205 (51,6)	51,7	
Up to 2 m.w	133 (33,5)	42,9	
>2 m.w	27 (6,8)	37,0	

χ^2 Pearson square. m.w=minimal wage.

Statistically significant difference was found in relation to age ($p= 0.002$). It was observed that older individuals with CD are older than the ones with no CD. When comparing the biochemical, inflammatory and oxidative markers between the groups, it was only found a statistically significant difference in relation to the HDL-c levels ($p = 0.006$). Older adults with CD presented higher HDL levels in relation to the group without cognitive deficit, as it can be verified on table 2.

Table 2. Comparison of biochemical, inflammatory, oxidative and antioxidant power markers between older individuals with normal cognitive function and with cognitive deficit.

Variable	Cognition				
	Normal		With deficit		P
	N	m ± dp	N	m ± dp	
Glucose (mg/dL)	208	120,07 ± 44,08	186	119,62 ± 54,96	0,929
Cholesterol (mg/dL)	208	189,51 ± 40,24	186	196,10 ± 42,83	0,116
LDL-c(mg/dL)	206	109,4 ± 37,00	184	113,67 ± 39,66	0,272
HDL-c(mg/dL)	208	49,16 ± 12,69	186	52,87 ± 14,14	0,006
Triglycerides(mg/dL)	209	161,41 ± 115,05	186	151,27 ± 79,20	0,314
IL-6 (pg/mL)	130	3,50 ± 3,18	121	4,23 ± 5,70	0,206
CRP-us (mg/dL)	188	0,41 ± 0,66	171	0,54 ± 1,14	0,205
AOPP(μmol/L)	205	107,56 ± 122,83	185	117,62 ± 107,38	0,392
FRAP(μmol/L)	205	973,44 ± 959,20	185	1007,67 ± 1030,91	0,734
TBARS (μmol/ml)	78	1,69 ± 0,51	61	1,68 ± 0,44	0,971

IL-6= interleukin-6, CRP-us= Ultra-sensible c-reactive protein, AOPP= advanced products of protein oxidation. FRAP= ferric plasmatic reduction ability, TBARS= thiobarbituric acid reaction. Student's T Test was applied for independent samples.

Regarding the comparison of caloric expenditure and the time dispended in light, moderate and vigorous physical activities, there were no observations of statistically significant differences between the groups with and without CD, as demonstrated in table 3.

Table 3. Comparison of caloric expenditure and time dispended in physical activities between older individuals with normal cognitive function and with deficit.

Variable	Cognition				
	N	Normal m ± dp	N	With deficit m ± dp	P
Caloric expend. in light act. (kcal)*	211	3559,55±4059,54	187	2887,46±3178,87	0,069
Caloric expend, in moderate act. (kcal)**	211	1572,37±3719,54	187	1843,27±4951,77	0,535
Caloric expend. in vigorous act. (kcal)***	211	717,23±2438,38	187	607,52±2099,24	0,633
Total caloric expenditure (kcal)	211	5849,14±7878,47	187	5338,25±7593,80	0,512
Time dispended in light act. (min)	211	151,29±148,02	187	128,39±128,28	0,102
Time dispended in moderate act. (min)	211	273,19±606,75	187	356,50±743,01	0,225
Time dispended in vigorous act. (min)	211	27,61±77,31	187	33,80±124,09	0,546
Total time dispended (min)	211	452,08±665,47	187	518,69±808,60	0,368

Student's T Test was applied for independent samples.

* Caloric expenditure in light intensity activity (Kcal)

** Caloric expenditure in moderate intensity activity (Kcal)

*** Caloric expenditure in high intensity activity

When age, biochemical, inflammatory and oxidative markers and cognition were compared to caloric expenditure, it could be observed that older adults with a caloric expenditure of 5000 or more per week, presented a lower mean age in comparison to the other two groups ($p = 0.002$). Statistically significant difference was also found in relation to the levels of IL-6 ($p = 0.002$). In this case, older individuals with a caloric expenditure of 5000 or more kcal per week presented the lowest averages levels of IL-6 in relation to the other groups. Furthermore, a significant difference was verified in relation to the time dispended in physical activities and caloric expenditure ($p < 0.001$): older adults with a caloric expenditure up to 2000 kcal/week presented the lowest averages of time dispended in physical activities. Statistically significant differences were not found in relation to cognition and caloric expenditure ($p = 0.282$), as shown in table 4.

Table 4. Comparison of age, biochemical, inflammatory, oxidative, antioxidant power markers and cognition in relation to caloric expenditure.

Variables	Caloric expenditure dispended in physical activities (kcal)						P
	0 - 2000		2000 – 5000		5000 ou +		
	N	m ± dp	N	m ± dp	N	m ± dp	
Age (years)	137	69,129±7,2691A	144	69,120± 6,4866 ^a	143	66,804± 5,1863B	0,002
Glucose (mg/dL)	124	112,3790±34,72	135	126,24± 50,32	135	120,3481± 58,64	0,078
Cholesterol							
(mg/dL)	124	194,8468±42,77	135	191,25 ± 42,55	131	191,94 ± 39,62	0,765
LDL(mg/dL)	123	113,89±39,55	144	109,06 ± 39,27	133	111,50 ± 36,18	0,603
HDL(mg/dL)	124	50,91±13,58	135	52,11 ± 12,96	135	49,70 ± 13,95	0,343
Triglycerides							
(mg/dL)	124	153,70±83,46	136	160,01±131,65	135	155,93 ± 73,54	0,874
IL-6 (pg/mL)	69	3,40±2,33 B	79	5,05±6,82 A	103	3,31± 3,24 B	0,020
CRP-us(mg/dL)	106	0,55±0,92	125	0,55 ±1,2	128	0,32 ± 0,36	0,075
AOPP(μmol/L)	122	115,94±918,02	133	115,38 ±159,30	135	106,07 ± 89,01	0,740
FRAP(μmol/L)	122	972,00±918,02	133	1063,20±1200,89	135	933,22 ± 818,77	0,549
TBARS	46	1,74±0,55	48	1,64±0,48	45	1,67 ± 0,38	0,588
Time dispended in physical activities (min)	111	132,38±229,80C	144	316,44±447,80B	143	923,93±975,50A	<0,001
Cognition							0,282*
Normal	65		78		81		
With deficit	72		66		62		

Student's T Test was applied for independent samples. * χ^2 Pearson square.

The final model of multiple logistic regression is presented on table 5. The results show that age and HDL-c are independent factors associated with CD, having OR=1.05 (IC=95%; 1.02 – 1.08, p=0.004) and OR=1.02 (IC=95%; 1.01 – 1.04; p=0.011), respectively. This means that for each lived year, the individual has a higher chance of 5% in developing CD. Regarding the HDL-C level, for each unit increased in the HDL level, the chance is 2% higher of having CD (table 5).

Table 5. Independent factors associated to elders' cognitive deficit based on the multiple logistic regression model.

Variable	B	Wald	Valor-p	OR (Odds ratio)	IC de 95%
Age	0,047	8,27	0,004	1,05	1,02 - 1,08
HDL	0,020	6,40	0,011	1,02	1,01 - 1,04
Constant	-4,356	13,41	< 0,001	0,08	

4. DISCUSSION

Epidemiologic evidences have suggested that physical activity levels, caloric expenditure and inflammatory and redox metabolism biomarkers are factors associated with dementia, such as Alzheimer's disease or vascular dementia (Craft., 2012; Grande., 2013; Engelhart., 2004; Park., 2013). On the other hand, when these same risk factors are researched for cognitive decline, the literature shows that results are still scarce or inconsistent. Rare studies show the association between inflammatory and oxidative markers, level of physical activity and CD in elders (Koyama., 2013). Most studies address the disease when it is already installed, especially Alzheimer's disease. The present study is the first to describe the lack of association between inflammatory (CRP-us and IL-6) and oxidative (TBARS and AOPP) markers, antioxidant power (FRAP) and caloric expenditure in older adults with and without cognitive deficit. A cohort study conducted by Karim et al., 2013, which, during 12 months, monitored the concentrations of CRP-us and IL-6 in individuals with amnesic cognitive decline, corroborates our findings. These authors found an increase in the concentrations of CRP-us, but not of IL-6 along the 12 months. However, no significant association with cognition was observed, suggesting the lack of relation between systemic inflammation and amnesic cognitive decline. On our study we did not classify cognitive decline in amnesic and non-amnesic subtypes. Our study only specified whether the participants presented cognitive

deficit or not, based on their performances in the neuropsychological tests. Besides, we have not found association between CRP-us and IL-6 with cognitive deficit either. Maybe a small systemic inflammation does not have an important negative impact on cognitive functions in older adults, as in metabolic disorders, for example in metabolic syndrome (Gottlieb., 2010). In another study, Yarchoan et al. found similar results regarding CRP associated with cognitive decline diagnosis and progression. The authors measured and accompanied for three years the levels of CRP in elders with Alzheimer's disease, with mild cognitive decline and in normal older adults. The results showed that, even after adjusted by sex, age and educational level, the individuals with Alzheimer's maintained significantly lower levels of CRP than other individuals. However, significant association between plasmatic CRP along the time and CD was not found (Mark., 2013).

Additionally, a biologically plausible explanation for our results would be that, specifically in the case of CD, probably the inflammatory process must be site-specific to cause neurodegeneration, even though the peripheral inflammation stimulates the neuroinflammation via hematoencephalic barrier (Lyman., 2013). It is due that, maybe, many studies find association between inflammatory markers (CRP, interleukins and tumor necrosis factor) and dementia, both Alzheimer's and vascular types, but no with cognitive decline (Mark., 2013; Zuliani., 2008). That leads us into thinking that because of the endothelium dysfunction of the hematoencephalic barrier the inflammatory process becomes more harmful to the neurons and glial cells, as well as the synaptic connections, with the possibility of initiating dementia. Nevertheless, studies with other methodological frameworks (longitudinal) and with neuroimage biomarkers are the most appropriate to better comprehend what is the impact of these factors in developing CD, or if such markers (CPR-us and IL-6) can really be considered risk factors for cognitive decline in elders.

Our results also did not find association between oxidative metabolism markers (TBARS and AOPP), oxidant power (FRAP) and CD. Rare studies have reported the association between oxidative markers and CD in older adults (Umur, 2011). Most studies with these biomarkers are conducted in experimental models or in elders with Alzheimer's or vascular dementia (Gustaw-Rothenberg., 2010; Goverdhan., 2012).

Berr et al., 2000, conducted a cohort study with older adults with a normal cognitive performance aiming to verify whether systemic oxidative stress (TBARS) and antioxidant molecules could be associated to cognitive decline. After monitoring the participants for four years, the results showed that elders with high levels of TBARS presented an OR = 2.25 (IC = 95%) of developing cognitive decline. At the same time in which the elders with low levels of selenium had an OR = 1.58 (IC = 95%), suggesting that the increase of oxidative stress or antioxidant inefficiency can be a risk factor for cognitive decline.

Studies about the association between oxidative stress and cognitive decline are still scarce, and they become inexistent when new biomarkers are investigated, for example AOPP and FRAP and cognitive decline in older individuals. AOPP is a new marker of protein oxidation and inflammation and has been associated to some diseases (Hanasand., 2012; Baskol., 2012; Ahmad., 2013). On the other hand, FRAP is a measurement of the ferric reduction ability or of the plasmatic antioxidant power. The literature has also reported the association between FRAP and diseases. However, only one article was found in relation to cognitive decline, which corroborates our findings. Devore et al. conducted a study with the objective of evaluating the total antioxidant capacity of the diet on the ferric antioxidant reduction power (FRAP) in relation to cognition on older women. The authors of this study found a weak association between diet's antioxidant capacity (excluding supplements) and cognitive function. But they did not find association between FRAP and cognition when it was adjusted to multiple factors of confusion (Devore., 2010). On our study, older adults' usual diet was not evaluated, which might have influenced the findings.

At the same time, a statistically significant difference among mean age, averages of IL-6 and dispended time on physical activities (light, moderated and vigorous) in relation to weekly caloric expenditure was found. Elders with a higher mean age spend fewer calories than younger elders. These findings are in accordance to previous studies which demonstrated that younger older adults practice physical activity more often than older elders. The studies suggest that with aging, the prevalence of sedentarism increases, contributing to a lower caloric expenditure (Siqueira., 2008; Costa., 2011). The aging process leads to modifications that contribute to the functional capacity decline of the individual, and

this fact is possibly one of the reasons why older elders reduce the practice of physical activities, which in literature is pointed as an expected event of aging. Besides, our results showed that older adults with a caloric expenditure higher than 5000 kcal/week present lower averages of IL-6 levels, which is corroborated by other studies (Wu., 2013). The IL-6 studies suggest that caloric expenditure resulted from the practice of physical activities can modulate the levels of IL-6 and other pro-inflammatory markers (Wu., 2013). The studies have suggested that physical activity can significantly contribute to the decrease of neuroinflammatory processes, by the increase of cerebrovascular capacity, powered by the blood flow increment, reduced hypoxia, and, consequently, preventing ischemic events (Lyman., 2013). Physical activities characterized as high intensity and small duration promote the extrusion of interleukin cytokine-6 (IL-6) by the muscle, inhibiting the production of TNF-alfa and inducing the production of interleukin cytokine-10 (IL-10), one of the main anti-inflammatory agents associated with exercise (Herrero., 2012). And as expected, older adults with a caloric expenditure above 5000 kcal/week have higher averages of dispended time in light, moderated and vigorous physical activities in relation to the other groups. It seems that dispended time in physical activities is an important variable in order to attain a caloric expenditure which benefits health. Nevertheless, it is fundamental to also take into consideration the energetic contribution from the diet as well as the genetic and physiological characteristics of each individual. Additionally, we did not observe significant differences on caloric expenditure between groups with and without cognitive decline. There is a tendency with aging to the loss of functionality and independence and reducing of the frequency of physical activities, consequently, reducing caloric expenditure. Some studies show that elders with dementia dispend fewer calories than normal elders, which is highly likely due to the reduced caloric intake and sedentarism (Nogueira., 2014; Poehlman., 1998). However, it is important to note that the sample of older adults with and without cognitive impairment showed a total caloric expenditure above the recommended by the American College of Sports Medicine, the Brazilian Society of Sports Medicine, the Task Force on Preventive Services and the American Heart Association, which is at least 2000 kcal/week to confer health benefits (Pate., 1995). However, we found no association between energy expenditure and cognitive impairment.

Additionally, the logistic regression showed that age and level of HDL-C are predictors of CD in the investigated sample. Age is a risk factor associated to the development of cognitive decline and dementia, mainly Alzheimer's (Dodge., 2013; Kaup., 2013). Our results found no significant differences between age and levels of HDL-c in older adults with and without cognitive impairment. That is, the group of older adults with cognitive impairment is older and has higher levels of HDL-C compared to those without cognitive impairment. Our results showed that older adults with higher mean age have a 5% chance higher (for every year-old acquired) of developing Alzheimer's disease (AD). Such findings are corroborated by other studies which have also found similar results (Neva., et al, 2014; Plassman., et al, 2008).

The literature has described that the aging process causes changes in all levels (from molecular to morphologic) and breaking of the organic homeostasis. Such process provokes to a progressive decrease on physiological capacity and the reduction of the ability to respond to environmental stress, leading to an increase of susceptibility and vulnerability to diseases, which can culminate on the development of CD or dementia (Goto., 1997; Kuh., 2003; Troen., 2003). These diseases are originated from the accumulation of damages, caused mainly by the exposition to risk factors along an individual's life, arising from the interaction between several factors (genetics, lifestyle, diet, sedentarism, smoking, socioeconomic conditions, cultural and affective relations, among others) (Gottlieb., 2007). Inappropriate lifestyles negatively influence the organism, increasing metabolic inefficiency, which substantially contributes to the development of chronic diseases associated with age, such as CD and dementia (Goto., 1997; Kuh., 2003; Troen., 2003).

Regarding HDL-C, the results presented in this study show a significant association with cognitive impairment. Older adults with cognitive impairment have higher averages of HDL-C compared to older adults without cognitive impairment. Mainly, older adults with high levels of this particle has a 2% chance (every unit of increased HDL-c) to develop CD. However, these findings are inversely corroborated by other studies, which indicate that low levels of HDL-C are associated with various comorbidities such as coronary artery disease, metabolic syndrome, cerebrovascular disease and AD (Silva., 2011).

Cholesterol HDL is considered one of the five main risk factors for the clinic development of metabolic syndrome. Low levels of HDL, along with other risk factors like obesity, high levels of triglycerides, hypertension and high fasting glucose, predispose the organism to metabolic syndrome, which is an important cerebrovascular risk factor associated with the decrease of cerebral blood flow. Recent studies suggest a relationship between cognitive decline and reduction of the blood flow in different regions, indicating cerebral hypoperfusion as a real possibility of cognitive decline (Frisardi., 2010; Willeumier., 2011). Nevertheless, our data goes against what many studies suggest, the significant association among dyslipidemic conditions, high levels of cholesterol LDL and low levels of cholesterol HDL related with cognitive decline and neurodegenerative diseases, mainly Alzheimer's disease, suggesting that the increase of adiposity alters the function of the hematoencephalic barrier and changes in the HDL/LDL ratio could facilitate the entry of inflammatory lipids in the blood, leading to cognitive impairment (Bowman., 2012; Zlokovic., 2011). However, it is important to consider that HDL measured in this study is the ester cholesterol carried by high density lipoproteins particles (HDL). HDL is an extremely heterogeneous mixture of lipoprotein particles and this heterogeneity is probably caused by continuous changes between its various sub-fractions or subpopulations, influenced by several plasma factors (Xu., 2003). Furthermore, the HDL particles may carry almost a hundred different proteins and enzymes, which can make them a potential target for oxidizing agents. The literature has also shown that HDL particle plays an important role against oxidation of LDL-C and as anti-inflammatory (Vaisar., 2007). Perhaps this is why, the present study has found no association between the inflammatory and oxidative markers with CD.

The present study has some limitations: the first concerns the bias of education. The sample is composed of elderly with low education and low income, which does not allow us to make other comparisons. The neuropsychological battery to assess cognitive decline is not specific to older populations with low income and education, which could cause misinterpretation of the results. Furthermore, no information was obtained about the usual diet and body composition (adiposity) of the sample, which may also be influencing the results of inflammatory markers, oxidative metabolism and antioxidant power associated with cognition. Additionally, the study

did not investigate the sample's APOE genotype, which can also be configured as a limitation.

However, considering the limitations of the study, it has still contributed to a better comprehension of the CD etiopathology in older adults with low income and low education. It brings new perspectives of investigation of other redox metabolism and inflammatory biomarkers, allied to genetic, adiposity and neuroimage variables that might be associated with cognitive decline, once the literature on this subject is still inconsistent.

5. CONCLUSION

The results of this study suggest that there is no association between inflammatory (CPR-us and IL-6), oxidative (TBARS and AOPP) and antioxidant power (FRAP) markers, energy expenditure and cognitive impairment in the investigated sample of older adults. However, multivariate analysis showed that age and HDL-C are independent factors associated with CD in this sample of older adults, served by the Family Health Strategy of the Municipality of Porto Alegre, RS.

Conflict of interest: The authors have nothing to disclose.

Acknowledgments: The authors thank the National Post-doctoral Program of CAPES (PNPD/CAPES: 2785/09-9) for grants and fellowships.

REFERENCES

Ahmad, T.Y., Tawfeeq, F.K., Al-Ameen, S.A., 2013. Biochemical Studies of Autism Spectrum Disorder Patients in Mosul City Research Journal of Chemical Sciences. 3(10), 8-15.

Ainsworth, B.E., Haskell, W.L., Leon, A.S., Jacobs, D.R.Jr., Montoye, H.J., Sallis, J.F., Paffenbarger, R.S.Jr., 1993. Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities. Med Sci Exerc. 25(1):71-80.

Alves, T.C.T.F., Wajngarten, M., Busatto, F.G., 2005. Fatores de risco cardiovascular, declínio cognitivo e alterações cerebrais detectadas através de técnicas de neuroimagem. Rev. Psiq. Clín. 32 (3), 160-169.

Antunes, H.K.M., Hanna, K.M., Ruth, F.S., Ricardo, C., Ronaldo, V.T.S., Orlando, F.A.B., Marco, T.M. 2006. Exercício físico e função cognitiva: uma revisão. Rev. Bras. Med Esporte. 12(2),108-114.

Baskol, G., Korkmaz, S., Erdem, F., Caniklioglu, A., Kocyigit, M., Aksu, M., 2012. Assessment of nitric oxide, advanced oxidation protein products, malondialdehyde, and thiol levels in patients with restless leg syndrome. Sleep med.,13,414-418.

Benzie, F.F., Strain, J.J., 1996. The Ferric Reducing Ability of Plasma (FRAP) as a Measure of "Antioxidant Power": The FRAP Assay. Analytical biochemistry. 239, 70–76.

Berr, C., Balansard, B., Arnaud, J., Roussel, A.M., Alperovitch, A., 2000. Cognitive decline is associated with systemic oxidative stress: the EVA study. Etude du Vieillissement Artériel.J Am Geriatr Soc. 48(10),1285-91.

Bertolucci, P.H.F., Okamoto, I.H., Brucki, S.M., Siviero, M.O., Toniolo, N.J., Ramos, L.R., 2001. Applicability of the CERAD neuropsychological battery to Brazilian elderly. Arquivos de Neuropsiquiatria. 59(3-A):532-6.

Bowman, G.L., Kaye, J.A., Quinn, J.F., 2012. Dyslipidemia and blood-brain barrier integrity in Alzheimer's disease. Curr Gerontol Geriatr Res. 18, 40-42.

Brinkley, T.E., Leng, X., Miller, M.E., Kitzman, D.W., Pahor M., Berry, M.J., Marsh, A.P., Kritchevsky, S.B., Nicklas, B.J., 2009. Chronic inflammation is associated with low physical function in older adults across multiple comorbidities. *J Gerontol.* 64,455-461.

Cooper, C.E., Volvaard, N.B.J., Choueiri, T., Wilson, M.T., 2002. Exercise, free radicals and oxidative stress. *Biochemical Society Transactions.*30, 280–285.

Costa, T.B., Neri, A.L., 2011. Indicators of physical activity and frailty in the elderly: data from the FIBRA study in Campinas, São Paulo State, Brazil. *Cad. Saúde Pública.* 27(8).

Craft, S., Foster, T.C., Landfield, P.W., Maier, S.F., Resnick, S.M., Yaffe, K., 2012. Session III: Mechanisms of age-related cognitive change and targets for intervention: inflammatory, oxidative, and metabolic processes. *Journal Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 67(7), 754-9.

Devore, E.E., Kang, J.H., Stampfer, M.J., Grodstein, F., 2010. Total antioxidant capacity of diet in relation to cognitive function and decline. *Am J Clin Nutr.* 92(5),1157-64.

Dodge, H.H., Zhu, J., Lee, C.W., Chang, C.C., Ganguli, M., 2013. Cohort Effects in Age-Associated Cognitive Trajectories. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.*

Engelhart, M.J., Geerlings, M.I., Meijer, J., Kiliaan, A., Ruitenber, A., Van Swieten, J.C., Stijnen, T., Hofman, A., Witteman, J.C., Breteler, M.M., 2004. Inflammatory proteins in plasma and the risk of dementia: the Rotterdam study. *Arch Neurol.* 61(5), 668-72.

Friedewald, W.T., Levi, R.I., Fredrickson, D.S., 1972. Estimation of the concentration of low density lipoproteins cholesterol in plasma without use of the ultracentrifuge. *Clin. Chem.* 18, 499-502.

Frisardi, V., Solfrizzi, V., Seripa, D., Capurso, C., Santamato, A., Sancarolo, D., Vendemiale, G., Pilotto, A., Panza, F., 2010. Metabolic-cognitive syndrome: a cross-

talk between metabolic syndrome and Alzheimer's disease - Review. *Ageing Res Rev.* 9(4), 399-417.

Gallagher, M., Koh, M.T., 2011. Episodic memory on the path to Alzheimer's disease. *Curr. Opin. Neurobiol.* 21, 929-934.

Gomes, I., Nogueira, E.L., Engoff, P., Ely, L.S., Schwanke, C.H.A., De Carli, G.A., Resende, T.L., 2013. The multidimensional study of the elderly in the family health strategy in Porto Alegre, Brazil (EMI-SUS). *PAJAR - Pan American Journal of Aging Research.* 1(1), 20-24.

Goto, M., 1997. Hierarchical deterioration of bodysystems in Werners syndrome: implications for normal ageing. *Mech. Ageing.* 98, 239-54.

Gottlieb, M.G.V., Carvalho, D., Schneider, R.H., Cruz, I.B.M., 2007. Genetics aspects of aging and related diseases: a complex network of interactions between genes and environment. *Rev. Bras. Geriatr. Gerontol.*, 10(3), 273-283.

Gottlieb, M.G.V., da Cruz, I.B., Duarte, M.M., Moresco, R.N., Wiehe, M., Schwanke, C.H.A., Bodanese, L.C., 2010. Association among metabolic syndrome, ischemia, inflammatory, oxidatives and lipids biomarkers. *J Clin Endocrinol Metab.* 95(2), 586-91.

Goverdhan, P., Sravanthi, A., Mamatha, T., 2012. Neuroprotective effects of meloxicam and selegiline in scopolamine-induced cognitive impairment and oxidative stress. *Int J Alzheimers.* 974013.

Grande, G., Vanacore, N., Maggiore, L., Cucumo, V., Ghiretti, R., Galimberti, D., Scarpini, E., Mariani, C., Clerici, F., 2013. Physical Activity Reduces the Risk of Dementia in Mild Cognitive Impairment Subjects: A Cohort Study. *Alzheimers Dis.* 2 Dec.

Gustaw-Rothenberg, K., Kowalczyk, K., Stryjecka-Zimmer, M., 2010. Lipids' peroxidation markers in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Geriatr Gerontol Int.* 10, 161-660.

Hanasand, M., Omdal, R., Norheim, K.B., Goransson, L.G., Brede, C., Jonsson, G., 2012. Improved detection of advanced oxidation protein products in plasma. *Clin Chim Acta*.18, 413(9-10), 901-6.

Herrero, A.C., Izquierdo, M., 2012. Ejercicio físico como intervención eficaz en el anciano frágil. *An. Sist. Sanit. Navar.* 35(1), 69-85.

Isaacs, B., Kennie, A.T., 1973. The set test as an aid to the detection of dementia in old people. *Br. J. psychiatry.* 123, 467-470.

Janero, D.R., 1990. Malondialdehyde and thiobarbituric acid-reactivity as diagnosis indices of lipid peroxidation tissue injury. *Free Radic Biol Méd.*; 9 (6), 515-40.

Kaplan, E.F., Goodglass, H., Weintraub, S., 1983. *The Boston Naming Test*. 2nd ed. Philadelphia, Lea & Febiger.

Karim, S., Hopkins, S., Purandare, N., Crowther, J., Morris, J., Tyrrell, P., Burns, A., 2013. Peripheral inflammatory markers in amnesic mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry.* 15.

Katzman, R., Terry, R., DeTeresa, R., Brown, T., Davies, P., Fuld, P., Renbing, X., Peck, A., 1988. Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: a subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. *Ann Neurol.* 23(2):138-44.

Kaup, A.R., Simonsick, E.M., Harris, T.B., Satterfield, S., Metti, A.L., Ayonayon, H.N., Rubin, S.M., Yaffe, K., 2013 . Older Adults With Limited Literacy Are at Increased Risk for Likely Dementia. *J. Gerontol A Biol Sci Med Sci.*

Kirk-Sanchez, N.J., McGough, E.L., 2014. Physical exercise and cognitive performance in the elderly: current perspectives. *Clinical Interventions in Aging Review*;9.

König, D., Wagner, K.H., Elmadfa, I., Berg, A., 2001. Exercise and oxidative stress: significance of antioxidants with reference to inflammatory, muscular, and systemic stress. *Exerc immunol rev.*7, 108-33.

Koyama, A., Stone, K., Yaffe, K., 2013. Serum oxidized low-density lipoprotein level and risk of cognitive impairment in older women. *Neurobiol Aging*. 34(2), 634-635.e2.

Kuh, D., Ben-Shlomo, Y., Lynch, J., Hallqvist, J., 2003. Power C. Life Course Epidemiology. *J Epidemiol Community Health*. 57, 778–83.

Lustosa, L.P., Pereira, D.S., Dias, R.C., Britto, R.R., Parentoni, A.N., Pereira, L.S.M., 2011. Tradução e adaptação transcultural do Minnesota Leisure Time Activities Questionnaire em idosos. Translation and cultural adaptation of the Minnesota Leisure Time Activities Questionnaire in community-dwelling older people. *Geriatrics & Gerontologia*. 5(2):57-65.

Lyman, M., Lloyd, D.G., Ji, X., Vizcaychipi, M.P., Ma, D., 2013. Neuroinflammation: The role and consequences. *Neurosci Res*. pii: S0168-0102(13)00225-3.

Machado, J.C., Ribeiro, R.C.L., Cotta, R.M.M., Leal, P.F.G., 2011. Cognitive decline of aged and its association with epidemiological factors in the city of Viçosa, Minas Gerais. *Rev. Bras. Geriatr. E Gerontol*. 21, 109.

Morris, J.C., Heyman, A., Mohs, R.C., Hughes, J.P., Van Belle, G., Fillenbaum, G., Mellits, E.D., Clark, C., 1989. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD): part 1—clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*. 39(9),1159-65.

Nogueira, G.M., Leite, L.E.A., Yrigarai, T., Closs, V.E., Schwanke, C.H.A., Tavares, G.M.S., Silva, I.G., Gottlieb, M.G.V., 2014. Association of dementia with weight loss, energy expenditure and physical activity. *Congresso de sarcopenia*. Barcelona.

Park, S.H., Kim, J.H., Choi, K.H., Jang, Y.J., Bae, S.S., Choi, B.T., Shin, H.K., 2013. Hypercholesterolemia accelerates amyloid β -induced cognitive deficits. *Int J Mol Med*. 31(3):577-82.

Pate, R.R., Pratt, M., Blair, S.N., Haskell, W.L., Macera, C.A., Bouchard, C., Buchner, D., Ettinger, W., Heath, G.W., King, A.C., 1995. Physical activity and public health: a recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA*. 273(5), 402-7.

Plassman, B.L., Langa, K.M., Fisher, G.G., Heeringa, S.G., Weir, D.R., Ofstedal, M.B., Burke, J.R., Hurd, M.D., Potter, G.G., Rodgers, W.L., Steffens, D.C., McArdle, J.J., Willis, R.J., Wallace, R.B., 2008. Prevalence of cognitive impairment without dementia in the United States. *Ann Intern Med.* 148(6), 427–434.

Poehlman, E.T., Dvorak, R.V., 1998. Energy expenditure in Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging.* 2(2), 115-8.

Rosen, W.G., Mohs, R.C., Davis, K.L., 1984. A new Rating for Alzheimer's disease. *Am J. Psychiatry.* 141, 23-24.

Silva, J.A.V., 2011. Relação entre comorbidades e declínio cognitivo leve em pacientes clínicos com idade maior que 50 anos da cidade de Livramento, RS. Dis. PUCRS.

Siqueira, F.V., Facchini, L.A., Piccini, R.X., Tomasi, E., Thumé, E., Silveira, D.S., Hallal, P.C., 2008. Atividade física em adultos e idosos residentes em áreas de abrangência de unidades básicas de saúde de municípios das regiões Sul e Nordeste do Brasil. *Cad. saúde pública.* 24(1), 39-54.

Taylor, H.L., Jacobs, D.R.Jr., Schucker, B., Knudsen J., Leon, A.S., Debacker, G., 1978. A questionnaire for the assessment of leisure time physical activities. *J Chron.* 741-755.

Troen, R.B., 2003. The biology of aging. *The Mount Sinai Journal of Medicine.* 70(1), 3-22.

Umur, E.E., Oktenli, C., Celik, S., Tangi, F., Sayan, O., Sanisoglu, Y.S., Ipcioglu, O., Terekeci, H.M., Top, C., Nalbant, S., Kucukardali, Y., 2011. Increased iron and oxidative stress are separately related to cognitive decline in elderly. *Geriatr Gerontol Int.* 11(4):504-9.

Vaisar, T., Pennathur, S., Green, P.S., Gharib, S.A., Hoofnagle, A.N., Cheung, M.C., Byun, J., Vuletic, S., Kassim, S., Singh, P., Chea, H., Knopp, R.H., Brunzell, J., Geary, R., Chait, A., Zhao, X.Q., Elkon, K., Marcovina, S., Ridker, P., Oram, J.F., Heinecke, J.W., 2007. Shotgun proteomics implicates protease inhibition and

complement activation in the antiinflammatory properties of HDL. *J Clin Invest.* 117(3), 746–756.

Verdelho, A., Madureira, S., Ferro, J.M., Baezner, H., Blahak, C., Poggesi, A., Hennerici, M., Pantoni, L., Fazekas, F., Scheltens, P., Waldemar, G., Wallin, A., Erkinjuntti, T., Inzitari, D., 2012. Physical activity Prevents Progression for Cognitive Impairment and Vascular Dementia: Results From the LADIS (Leukoaraiosis and Disability) Study. *Journal of the American Heart Association.* 43(12),3331-5.

Willeumier, K.C., Taylor, D.V., Amen, D.G., 2011. Elevated BMI is associated with decreased blood flow in the prefrontal cortex using SPECT imaging in healthy adults. *Obesity (Silver Spring).*19(5),1095-7.

Wu, S.H., Shu, X.O., Chow, W.H., Xiang, Y.B., Zhang, X., Li, H.L., Cai, Q., Milne, G., Ji, B.T., Cai, H., Rothman, N., Gao, Y.T., Zheng, W., Yang, G., 2013. Nonexercise Physical Activity and Inflammatory and Oxidative Stress Markers in Women. *J Womens Health (Larchmt).*

Xu, Y., Fu, M., 2003. Alterations of HDL subclasses in hyperlipidemia. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry.* 332, 95-102.

Yarchoan, M., Louneva, N., Xie, S.X., Swenson, F.J., Hu, W., Soares, H., Trojanowski, J.Q., Lee, V.M., Kling, M.A., Shaw, L.M., Chen-Plotkin, A., Wolk, D.A., Arnold, S.E., 2013. Association of plasma C-reactive protein levels with the diagnosis of Alzheimer's disease. *Journal of the Neurological Sciences.*15, 333(1-2), 9-12.

Yesavage, J.A., Brink, T.L., Rose, T.L., Lum, O., Huang, V., Adey M., Leirer, V.O., 1982. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiat Res.* 17(1):37-49.

Zlokovic, B.V., 2011. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nat Rev.Neurosci.* 12, 723-738.

Zuliani, G., Cavalieri, M., Galvani, M., Passaro, A., Munari, M.R., Bosi, C., Zurlo, A., Fellin, R., 2008. Markers of endothelial dysfunction in older subjects with late onset Alzheimer's disease or vascular dementia. *J Neurological Sci* 15;272(1-2), 164-70.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo permitiu ampliar a compreensão de aspectos que podem envolver a etiologia do declínio cognitivo em populações idosas de baixa renda. Nesse sentido, encontramos diferenças significativas com relação a variável idade e HDL-c entre idosos com e sem déficit cognitivo. Com relação ao gasto calórico foram observadas diferenças significativas nas médias de idade, da IL-6 e do tempo despendido em atividades físicas. Contudo, não encontramos associação entre os marcadores do metabolismo REDOX e inflamatórios com déficit cognitivo nessa amostra de idosos. A literatura nesse tema ainda é recente e inconsistente, ora mostrando associação ora mostrando ausência de associação entre os marcadores do metabolismo oxidativo e inflamatório em idosos. O que pode-se perceber é que a maioria dos estudos que avaliam esses biomarcadores, utilizam uma amostra de idosos já com demência do tipo Alzheimer ou vascular e não de idosos com DC. E nesse caso, a maioria desses estudos encontra associação entre esses biomarcadores e demência. Talvez, algumas limitações relacionadas ao perfil da amostra e aos protocolos utilizados possam ter contribuído para os resultados obtidos. Contudo, cabe ressaltar, que o campo de pesquisa na área de biomarcadores inflamatórios, oxidativos e capacidade antioxidante, assim como da relação da atividade física com a função cognitiva em idosos vêm ganhando acentuado espaço e, novas investigações tornam-se cada vez mais necessárias, devido, não somente a etiologia multifatorial do déficit cognitivo, mas também a literatura na área ainda ser controversa.

6 REFERÊNCIAS

1. Da Cruz IBM, Schwanke CHA. Reflexões sobre biogerontologia como uma ciência generalista e integrativa. *Estud. Interdiscip. Envelhec.*, Porto Alegre, 3,7-36, 2001.
2. Troen RB. The biology of aging. *The Mount Sinai Journal of Medicine*. 70,1,3-20, 2003.
3. Teixeira INDAO, Guariento ME. Biologia do envelhecimento: teorias, mecanismos e perspectivas. *Ciência e Saúde Coletiva*. 15,6,2845-2857, 2010.
4. Harper ME, *et al.* Ageing, oxidative stress, and mitochondrial uncoupling. *Acta Physiol. Scand*. 182,321-331, 2004.
5. Gottlieb MG, *et al.* Aspectos genéticos do envelhecimento e doenças associadas: uma complexa rede de interações entre genes e ambiente. *Rev. Bras. Geriatr. Gerontol*. 10,3,273-283, 2010.
6. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. Novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia—a preliminary report. *J Emerg Med*. 2000;19:311-315.
7. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic (report of a WHO consultation on obesity). Geneva: World Health Organization, 98p,1997.
8. Gottlieb, MG, *et al.* Transição epidemiológica, estresse oxidativo e doenças crônicas não transmissíveis sob uma perspectiva evolutiva. *Sientia Medica*. Porto Alegre, V.21, nº 2, 69-80, 2011.
9. Morabito F, *et al.* Lipid peroxidation and protein oxidation in patients affected by Hodgkin's lymphoma'. *Mediators Inflamm*;13: 381-383, 2004.
10. Whicher JT, Ritchie RF, Johnson AM, *et al.* New international reference preparation for proteins in human serum (RPPHS). *Clin Chem.*; 40:934-8, 1994.
11. Bjorntorp P. Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care*; 14:1132-43, 1991.
12. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. Novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia—a preliminary report. *J Emerg Med*;19:311-315, 2000.
13. Gustaw-Rothenberg K, Kowalczyk K, Stryjecka-Zimmer M. Lipids' peroxidation markers in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Geriatr Gerontol Int*. 10:161-6. 60, 2010.
14. Serra JA, Domínguez RO, de Lustig ES, *et al.* Parkinson's disease is associated with oxidative stress: comparison of peripheral antioxidant profiles in

living Parkinson's, Alzheimer's and vascular dementia patients. *J Neural Transm.*, 108:1135-48, 2001.

15. Charchat-Fichman H, *et al.* Declínio da capacidade cognitiva durante o envelhecimento. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 27,12,79-82, 2005.

16. Craft S, *et al.* Session III: Mechanisms of age-related cognitive change and targets for intervention: inflammatory, oxidative, and metabolic processes. *Journal Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.*, 2012. Disponível em: <http://biomedgerontology.oxfordjournals.org/content/early/2012/05/07/gerona.gls112.1> ong.

17. Pence BD, *et al.* Relationship between systemic inflammation and delayed-type hypersensitivity response to candida antigen in older adults. *Plos one.* 7,5, 2012.

18. Ramos AM, *et al.* Marcadores inflamatórios da doença cardiovascular em idosos. *Arq. Bras. Cardiol.* 92,3, 2009.

19. Silva WS, *et al.* Mitochondrial Bound Hexokinase: Activity as a Preventive Antioxidant Defense: Steady State ADP Formation as a Regulatory Mechanism of Membrane Potential and Reactive Oxygen Species Generation in Mitochondria. *J Biol Chem*;279(38):39846-39855, 2004.

20. Leng TE, *et al.* Chronic inflammation is associated with low physical function in older adults across multiple comorbidities. *J Gerontol.*;64:455-461, 2009.

21. Antunes HKM, *et al.* Exercício físico e função cognitiva: uma revisão. *Rev. Bras. Med Esporte.* 12,2,108-114, 2006.

22. De Mello *et al.* O exercício físico e os aspectos psicobiológicos. *Rev. Bras. Med. Esp.* 11,3,205, 2005.

23. Cooper CE, Vollaard NBJ, Choueiri T, Wilson MT. Exercise, free radicals and oxidative stress. *Biochemical Society Transactions.*30:280–285, 2002.

24. Carvalho JAM, Garcia RA. O envelhecimento da população brasileira: um enfoque demográfico. *Cad. Saúde Pública.* 19,3, 2003.

25. Silva GE, Santos FH. Efeitos do sedentarismo nas funções cognitivas de idosos com escolaridade intermediária. *Psico.* 40,1,81-87, 2009.

26. Caporicci S, Neto MFO. Estudo Comparativo de idosos ativos e inativos através da avaliação das atividades da vida diária e medição da qualidade de vida. *Rev. Motricid.* 7,2,15-24, 2010.

27. IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Revisão (2008). Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br>>. Acessado em: 25 mar. 2012.

28. Arking R. *Biology of Aging.* Sunderland: Sinauer. 153-250, 1998.

29. Weinert B, Timiras P. Theories of Aging. Review. J Appl Physiol. 95,1706-1716, 2003.
30. Balcombe N, Sinclair A. Ageing: definitions, mechanisms and the magnitude of the problem. Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 15, 835-849, 2001.
31. Rao KS. Free radical induced oxidative damage to DNA: relation to brain aging and neurological disorders. Indian J Biochem Biophys, 46, 9-15, 2009.
32. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: Source, biochemistry, and the role in human disease. American J. Med. 91 (suppl 3C): 3C-14S –3C-22S, 1991.
33. Mota Paula, Figueiredo PA, Duarte JA. Teorias biológicas do envelhecimento. Revista Portuguesa de Ciências do Desporto, vol. 4, nº 1 [81–110], 2004.
34. Ferreira PCS, Tavares DMS, Rodrigues RAP. Características sociodemográficas, capacidade funcional e morbidades entre idosos com e sem declínio cognitivo. Acta. Paul. Enferm. 24,1,29-35, 2011.
35. Drag LL, Linas A, Bieliauskas MS. Contemporary Review: Cognitive Aging. Geriatr Psychiatry Neurol. Online, 2010.
36. Pfefferbaum A, Sullivan EV. Frontal, parietal and collosal degradation in aging: a qualitative DTI fiber traching study. Neuropsychopharmacology. 30(S1): 80-81, 2005.
37. Bartzokis G. Age-related myelin breakdown: a developmental modelo f cognitive decline and Alzheimer’s disease. Neurobiol Aging. 25(1): 5-18, 2004.
38. Persson J, Nyberg L, Lind J, *et al.* Structure-function correlates of cognitive decline in aging. Cereb Cortex. 16(7): 907-915, 2006.
39. Cabeza R, Nyberg L, Park D, eds. Cognitive Neuroscience of aging. New York, NY: Oxford University Press, p. 19-57, 2005.
40. Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, Boeve BF, Christianson TJ, Pankratz VS, Kullo IJ, Tangalos EG, Ivnik RJ, Petersen RC. Association of C-reactive protein with mild cognitive impairment. Alzheimers Dement. 2009; 5(5):398–405.
41. Damasceno BP. Envelhecimento cerebral: o problema dos limites entre o normal e o patológico. Arq Neuropsiquiatr.57(1):78-83,1999.
42. Nordon DG, Guimarães RR, Kozonoe DY, Mancilha VS, NetoVSD. Perda cognitiva em idosos. Rev.Fac.Ciênc.Méd.Sorocaba.11(3):5 -8, 2009.
43. Dorszewska J. Cell biology of normal brain aging: synaptic plasticity-cell death. Aging Clin Exp Res. 2013 Apr;25(1):25-34. doi: 10.1007/s40520-013-0004-2. Epub 3 Apr 2013.

44. Dukart J, Schroeter ML, Mueller K Age correction in dementia—matching to a healthy brain. *PLoS One* 6: e22193, 2011.
45. Heilig CW, Knopman DS, Mastri AR, Frei II W. Dementia without Alzheimer pathology. *Neurology*;35:762-765, 1985.
46. Clark CM, Xie S, Chittams J, Ewbank D, Peskind E, Galasko D, *et al.* Cerebrospinal fluid tau and beta-amyloid: how well do these biomarkers reflect autopsy-confirmed dementia diagnoses? *Arch Neurol*; 60(12):1696-702. Dec 2003.
47. Katzman R, Terry R, DeTeresa R, *et al.* Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: a subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. *Ann Neurol*;23:138-144, 1988.
48. Frisardi V, Panza F, Farooqui AA. Late-life depression and Alzheimer's disease: The -glutamatergic system inside of this mirror relationship. *BRAIN RESEARCH REVIEWS* 67, 344 – 355, 2011.
49. Inouye SK. Neuropsychiatric Aspects of Aging. In: Goldman L, Bennett JC. *Cecil Textbook of Medicine*. 21 th edition. Philadelphia: Saunders, p. 16-18, 2000.
50. Morris RG, Craik FI, Gick ML. Age differences in working memory tasks: the role of secondary memory and the central executive system. *Q J Exp Psychol A*;42:67–86, 1990.
51. Petersen RC, Smith G, Kokmen E, Ivnik RJ, Tangalos EG. Memory function in normal aging. *Neurology*;42:396–401,1992.
52. Peltz CB, Corrada MM, Berlau DJ, Kawas CH. Incidence of dementia in oldest-old with amnesic MCI and other cognitive impairments. *Neurology*,1906–12, 2011.
53. Albert MS. Cognition and Aging in *Principles of Geriatric Medicine and Gerontology*. 3 th edition, International Edition, p. 1013-19, 1994.
54. Ronald C. Petersen *et al.* Neuropathologic Features of Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Arch Neurol.*;63(5):665-672, 2006.
55. Petersen RC, *et al.* Mild cognitive impairment: ten years later. *Archives of neurology*, 66, 1447-55, 2009.
56. Petersen RC, *et al.* Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*; 5(6): 1133-1142, 2001.
57. Petersen RC, Doody R, Kurz A, *et al.* Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol*; 58(12):1985-92, 2001.
58. Gorelick PB, *et al.* Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/American stroke association. *Stroke* 42:2672–713, 2011.

59. Schneider JA, Wilson RS, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. Cerebral infarctions and the likelihood of dementia from Alzheimer disease pathology. *Neurology*. 62:1148–1155, 2004.
60. Grau-Olivares M, Arboix A. Mild cognitive impairment in stroke patients with ischemic cerebral small-vessel disease: a forerunner of vascular dementia? *Expert Rev. Neurother*. 9:1201–1217, 2009.
61. Efrat K, James S, Michal SB. Cognitive decline and dementia in the oldest-old. *Rambam Maimonides Medical Journal*. V.3(4), 2012.
62. Andersen-Ranberg K, Vasegaard L, Jeune B. Dementia is not inevitable: a population-based study of Danish centenarians. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*;56:152–9, 2001.
63. Corrada MM, *et al*. Dementia incidence continues to increase with age in the oldest old: the 90+ Study. *Ann Neurol*;67:114–21, 2010.
64. Kukull WA, *et al*. Dementia and Alzheimer disease incidence: a prospective cohort study. *Arch Neurol*;59:1737–46, 2002.
65. Miech RA, *et al*. Incidence of AD may decline in the early 90s for men, later for women: the Cache County study. *Neurology*;58:209–18, 2002.
66. Prince M, *et al*. Dementia incidence and mortality in middle-income countries, and associations with indicators of cognitive reserve: a 10/66 Dementia Research Group population-based cohort study. *The Lancet*. Jul;380(9836):50–8, 2012.
67. Nithianantharajah J, Hannan AJ. The neurobiology of brain and cognitive reserve: mental and physical activity as modulators of brain disorders. *Prog Neurobiol*.;89(4):369–382, 2009.
68. Machado JC, Ribeiro R de CL, Cotta RMM, Leal PF da G. Cognitive decline of aged and its association with epidemiological factors in the city of Viçosa, Minas Gerais. *Rev. Bras. Geriatr. E Gerontol*. Mar;14(1):109–21, 2011.
69. Katzman R, Terry R, DeTeresa R, *et al*. Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: a subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. *Ann Neurol*;23:138-144, 1988.
70. Hall CB, Verghese J, Sliwinski M, *et al*. Dementia incidence may increase more slowly after age 90: results from the Bronx Aging Study. *Neurology*; 65:882–6, 2005.
71. Xavier FMF, Argimon IIL, Zuppo L, Lucchesi LMS, Heluanyc CCV, Trentini CM. O desempenho em testes neuropsicológicos de octagenários não-dementes e com baixa escolaridade em duas comunidades do sul do Brasil. *Psico*. 37(3):221-31, 2006.
72. Ministério da Saúde. Envelhecimento e Saúde da Pessoa Idosa. Caderno de Atenção Básica. Brasília - DF. 2007.

73. Sá SPC, Santana RF, Monteiro MB, *et al.* Cuidando dos cuidadores de idosos com demência: atuação da enfermagem no programa interdisciplinar de geriatria e gerontologia. – EPIGG. Em Extensão. 2005-2006.
74. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, *et al.* Effects of age, sex and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease: a meta-analysis. JAMA. 1997.
75. Lautenschlager NT, Cupples LA, Rao VS, *et al.* Risk of dementia among relatives of Alzheimer's disease patients in the MIRAGE study: what is in store for the oldest old? Neurology. 1996.
76. Jorm AF, Jolly D. The incidence of dementia: a meta-analysis. Neurology. 1998.
77. Hendrie HC, Ogunniyi A, Hall KS, *et al.* Incidence of dementia and Alzheimer disease in 2 communities: Yoruba residing in Ibadan, Nigeria, and African Americans residing in Indianapolis, Indiana. JAMA; 285: 739-47, 2001.
78. Fotuhi, M., Hachinski, V., and Whitehouse, P. J.. Changing perspectives regarding late-life dementia. Nat. Rev. Neurol. 5, 649–658, 2009.
79. Drachman, D.A. Aging of the brain, entropy, and Alzheimer disease. Neurology.67, 1340–1352, 2006.
80. Greenwood PM. Functional plasticity in cognitive aging: review and hypothesis. Neuropsychology. 21, 657–673, 2007.
81. Bherer L, Kirk IE, Liu-Ambrose T. A Review of the Effects of Physical Activity and Exercise on Cognitive and Brain Functions in Older Adults. Journal of Aging Research, 2013.
82. Santos AA, Pavarini SCI. Perfil dos cuidadores de idosos com alterações cognitivas em diferentes contextos de vulnerabilidade social. Rev Gaúcha Enferm. Porto Alegre (RS) 2010.
83. Wong PCM, *et al.* Aging and cortical mechanisms of speech perception in noise. Neuropsychologia 47,693–703. 2009.
84. Eckert MA, *et al.* Age-related changes in processing speed: unique contributions of cerebellar and prefrontal cortex. Front. Hum. Neurosci. 4, 2010.
85. Mark A, Geshri MG, Patrick CMW. Foreign language training as cognitive therapy for age-related cognitive decline: A hypothesis for future research. Neuroscience and Biobehavioral Reviews 37, 2013.
86. Helenice C, Paulo C, Koichi S, Ricardo N. Declínio da capacidade cognitiva durante o envelhecimento. Rev Bras Psiquiatr.;27(12):79-82, 2005.

87. Caporicci S, Neto MFO. Estudo comparativo de idosos ativos e inativos através da avaliação das atividades da vida diária e medição da qualidade de vida. Motricidade. V.7, n.2, p.15-24, 2011.
88. Paula GB, *et al.* Atividade física e fatores associados em adultos de área rural em Minas Gerais, Brasil. Rev Saúde Pública;44(5):884-93, 2010.
89. Stephens T, Caspersen CJ. The demography of physical activity. In C. Bouchard, R. J. Shepard, & T. Stephens (Eds.), Physical activity, fitness and health: International proceedings and consensus statement (pp. 205-213). Champaign, IL: Human Kinetics, 1994.
90. Eliane FC, *et al.* Atividade física, cognição e envelhecimento: estudo de uma comunidade urbana. Psicologia: teoria e prática. 11(1): 76-84, 2009.
91. Dubé JB, *et al.* Genetic determinants of “cognitive impairment, no dementia”. J. Alzheimers Dis. 33, 831e840, 2013.
92. Lipnicki DM, *et al.* Risk factors for late-life cognitive decline and variation with age and sex in the sydney memory and ageing study. PLoS One 8, e 65841, 2013.
93. Lei Yu, *et al.* Disentangling the effects of age and APOE on neuropathology and late life cognitive decline. / Neurobiology of Aging 35, 819-826, 2014.
94. Schram MT, *et al.* Systemic markers of inflammation and cognitive decline in old age. J Am Geriatr Soc;55:708–16, 2007.
95. Schuitemaker A, *et al.* Inflammatory markers in AD and MCI patients with different biomarker profiles. Neurobiol Aging, 2008.
96. Bonifati DM, Kishore U. Role of complement in neurodegeneration and neuroinflammation. Mol Immunol 44: 999–1010, 2007.
97. Griffin WS. Inflammation and neurodegenerative diseases. Am J Clin Nutr 83, 470S–474S, 2006.
98. Souza JRM, e cols. Níveis séricos de interleucina-6 (IL-6), interleucina-18 (IL-18) e proteína C reativa (PCR) na síndrome coronariana aguda sem supradesnívelamento do ST em pacientes com diabetes tipo 2. Arq. Bras. Cardiol, 90(2): 94-99, 2008.
99. Ramos AM, *et al.* Marcadores inflamatórios da doença cardiovascular em idosos. Arq Bras Cardiol. 92(3):233-40, 2009.
100. Gomes MAM, Neto NCM, Bispo IGA. Interleucina-6, moléculas de adesão intercelular-1 e microalbuminúria da avaliação da lesão endotelial: Revisão de literatura. Rev. SOCERJ; 22(6):398-403, 2009.
101. Ravaglia G, *et al.* Blood inflammatory markers and risk of dementia: The Conselice Study of Brain Aging. Neurobiol Aging; 28(12):1810–20, 2007.

102. Obasi NO, *et al.* Association of Biomarkers for inflammation, endothelial dysfunction na oxidative stress with cognitive impairment. The epidemiology of hearing loss study (EHLS). *Oxid. Antioxid. Med. Sci.*; 1(3):169-173, 2013.
103. Erta M, Quintana A, Hidalgo J. Interleukin-6, a Major Cytokine in the Central Nervous System. *Inter. Journ. Biolog. Scien.*; 8(9):1254-1266, 2012.
104. Frisardi V, Panza F, Farooqui AA. Late-life depression and Alzheimer's disease: The glutamatergic system inside of this mirror relationship. *Brain Research reviews*; 67: 344-355, 2011.
105. Rafnsson SB, *et al.* Cognitive decline and markers of inflammation and hemostasis: the Edinburgh Artery Study. *J Am Geriatr Soc*; 55: 700–707, 2007.
106. Economos A, *et al.* Inteleukin 6 plasma concentration associates with cognitive decline: The northern Manhattan study. *Neuroepidemiology*; 40: 253-259, 2013.
107. Van Exel E, *et al.* Interaction of atherosclerosis and inflammation in elderly subjects with poor cognitive function. *Neurology*; 61: 1695–1701, 2003.
108. Yaffe K, *et al.* The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline. *JAMA*; 292: 2237–2242, 2004.
109. Cummings JL, Khachaturian ZS. Definitions and diagnostic criteria. In: Gauthier S. *Clinical Diagnosis and Manegement of Alzheimer's Disease*. 2th ed. Malden: Martin Dunitz; p. 3-14., 2001.
110. Huoya MO, *et al.* Comparação de biomarcadores inflamatórios entre pacientes diabéticos e não diabéticos com angina estável. *Arq. Bras. Cardiol.* 92, 4, 2006.
111. Ceccon MEJR, *et al.* Interleucina 6 e protein C reativa no diagnóstico de sepsis tardia no recém nascido. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 52,2,79-85, 2006.
112. Alosco ML, *et al.* The adverse effects of reduced cerebral perfusion on cognition and brain structure in older adults with cardiovascular disease. *Brain Behav.* 3,6,626-36, 2013.
113. Tonet AC, *et al.* Association between the -174 G/C promoter polymorphism of the interleukin-6 gene and cardiovascular disease risk factors in Brazilian older women. *Braz J Med Biol Res.*;41(1):47-53, 2008.
114. Rosebud O, *et al.* Association of C-reactive protein with mild cognitive impairment. *Alzheimer's & Dementia.* 5: 398–405,2009.
115. Perron NR, Brumaghim JL. A review of the antioxidant mechanisms of poliphenol compounds related to iron binding, cell biochemistry biophysics. 53:75-100, 2009.

116. Halliwell B, Gutteridge J. Free Radicals in Biology and Medicine. 4. Oxford University Press, 2007.
117. Perry E, *et al.* Clinical neurochemistry: developments in dementia research based on brain bank material. *J Neural Transm*; 105: 915–33, 1998.
118. Gsell W, Jungkunz G, Riederer P. Functional neurochemistry of Alzheimer's disease. *Curr Pharm Des*; 10: 265– 93, 2004.
119. Monteiro, VCB. Avaliação do estresse oxidativo em humanos e em animais suplementados com ácidos graxos polinsaturados Omega 3 [dissertação]. São Paulo/SP: Universidade de São Paulo. 120 p., 2007.
120. Kirches EL. mitochondrial mutations and more. *Curr Genomics*;12:44–54, 2011.
121. Alves TCTF; Wajngarten, M; Busatto, FG. Fatores de risco cardiovascular, declínio cognitivo e alterações cerebrais detectadas através de técnicas de neuroimagem. *Rev. Psiq. Clín.* 32(3);160-169, 2005.
122. Ortega RM, Raquejo AM, Lopez-Sobaler AM, Andres P, Navia B, Perea JM *et al.* Cognitive function in elderly people is influenced by vitamin E status. *J Nutr* 2002.
123. Vianna LM. O estresse oxidativo nas doenças neurológicas. *Cad Núcleo Est Pesq Esc Nutr (NEPEN)* 2005.
124. Porto WG. Radicais livres e neurodegeneração. Entendimento fisiológico: base para nova terapia? *Rev. Neurociências*, 9(2): 70-76, 2001.
125. Balaban R, Nemoto S, Finkel T. Review mitochondria, oxidants and aging. *Cell*; 120:483-495, 2005.
126. Sayre LM, Smith MA, Perry G. Chemistry and biochemistry of oxidative stress in neurodegenerative disease. *Current Medicinal Chemistry*, 8(7):721–738, 2001.
127. Campbell A, Smith MA, Sayre LM, Bondy SC, Perry G. Mechanisms by which metals promote events connected to neurodegenerative diseases. *Brain Research Bulletin*;55(2):125–132, 2001.
128. Manczak M, *et al.* Mitochondria are a direct site of A beta accumulation in Alzheimer's disease neurons: implications for free radical generation and oxidative damage in disease progression. *Hum Mol Genet*;15:1437–49, 2006.
129. Casley CS, *et al.* Beta-amyloid inhibits integrated mitochondrial respiration and key enzyme activities. *J Neurochem*;80:91–100, 2002.
130. Melov S, *et al.* Mitochondrial oxidative stress causes hyperphosphorylation of tau. *PLoS One* 2007.
131. Mehler MF, Mattick JS Non-coding RNAs in the nervous system. *J Physiol*, 2006.

132. Nunomura A, *et al.* Involvement of oxidative stress in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 65:631–641, 2006.
133. Gemma C, Vila J, Bachstetter A, Bickford PC. Oxidative stress and the aging brain: from theory to prevention, Chapter 15. In: Riddle DR (ed) *Brain aging: models, methods, and mechanisms*. CRC Press, Boca Raton, FL, 2007.
134. Sandra M. Espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, antioxidantes e marcadores de dano oxidativo em sangue humano: principais métodos analíticos para sua determinação *Quim. Nova*, Vol. 30, No. 5, 1323-1338, 2007.
135. Praticò D, Sung S. “Lipid peroxidation and oxidative imbalance: early functional events in Alzheimer's disease,” *Journal of Alzheimer's Disease*, vol. 6, no. 2, pp. 171–175, 2004.
136. Padurariu M, *et al.* “Changes of some oxidative stress markers in the serum of patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease,” *Neuroscience Letters*, vol. 469, no. 1, pp. 6–10, 2010.
137. Ansari MA, Scheff SW. “Oxidative stress in the progression of alzheimer disease in the frontal cortex,” *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, vol. 69, no. 2, pp. 155–167, 2010.
138. Pandey KB, Rizvi, SI. Resveratrol May Protect Plasma Proteins from Oxidation under Conditions of Oxidative stress *In Vitro*. *Journal of Brazilian Chemical Society*. 21(5),909-913, 2010.
139. Kalousova M, Skrha J, Zima T. Advanced glycation end-products and advanced oxidation protein products in patients with diabetes mellitus. *Physiol Res*, 51:597e604, 2002.
140. Piwowar A, Knapik-Kordecka M, Warwas M. AOPP and its relations with selected markers of oxidative/antioxidative system in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 77(2), 188–192, 2007.
141. Valko M, *et al.* Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact*;160(1):1—40, 2006.
142. _____. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* ;39(1): 44—84, 2007.
143. Witko-Sarsat V, *et al.* Advanced oxidation protein products as novel mediators of inflammation and monocyte activation in chronic renal failure. *J Immunol* 161(5):2524—32, 1998.
144. Baskol G, *et al.* Assessment of nitric oxide, advanced oxidation protein products, malondialdehyde, and thiol levels in patients with restless leg syndrome, *sleep med.*,13,414-418, 2012.
145. Hanasand M, *et al.* Improved detection of advanced oxidation protein products in plasma, *Clin. Chem. Acta*,413, 901-906, 2012.

146. Ahmad TY, Tawfeeq FK, Al-Ameen SA. Biochemical Studies of Autism Spectrum Disorder Patients in Mosul City Research Journal of Chemical Sciences Vol. 3(10), 8-15, 2013.
147. Colak E, *et al.* Parameters of antioxidative defense in type 2 diabetic patients with cardiovascular complications. *Annals of Medicine*, 37(8), 613–620, 2005.
148. Christen Y. Oxidative stress and Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr*;71:621S–9S, 2000.
149. Elizabeth ED, Jae HK, Meir JS, Francine G. Total antioxidant capacity of diet in relation to cognitive function and decline. *Am J Clin Nutr*;92:1157–64, 2010.
150. Pulido R, *et al.* Study of plasma antioxidant status in Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology* volume 12, 531–535, 2005.
151. Castellani RJ, Moreira PI, Perry G, Zhu X. The role of iron as a mediator of oxidative stress in Alzheimer disease. *BioFactors*;38(2):133–138, 2012.
152. Radak Z, Chng HY, Koltai E, Taylor AW, Goto S. Exercise, oxidative stress and hormesis. *Ageing Res. Rev.* 7, 34–42, 2008.
153. Santos DL, Milano ME, Rosat R. Exercício físico e memória. *Rev. Paulista Educ. Fís.* 12, 95, 1998.
154. Herrero AC, Izquierdo M. Ejercicio físico como intervención eficaz en el anciano frágil. *An. Sist. Sanit. Navar.* 35,1,69-85, 2012.
155. Donges CE, Duffield R, Drinkwater EJ. Effects of resistance or aerobic exercise training on interleukin-6, C-reactive protein, and body composition. *Med Sci Sports Exerc* 42:1–10, 2010.
156. Nicklas BJ, *et al.* Exercise and plasma C-reactive protein and interleukin 6 in elderly people. *J Am Geriatr Soc* 56:2045–2052, 2008.
157. Nieto JL, Laviada ID, Guillen A, Haro A,. Adenyl cyclase system is affected differently by endurance physical training in heart and adipose tissue. *Biochem. Pharmacol.* 51, 1321–1329, 1996.
158. Stewart LK, Flynn MG, Campbell WW *et al.* The influence of exercise training on inflammatory cytokines and C-reactive protein. *Med Sci Sports Exerc* 39(10):1714–1719, 2007.
159. Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise: its role in diabetes and cardiovascular disease control. *Essays Biochem* 42:105–117, 2006.
160. Fischer CP. Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? *Exerc Immun Rev* 12:6–33. 2006.
161. Nindl BC, *et al.* Effects of exercise mode and duration on 24-h IGF-1 system recovery responses. *Med Sci Sports Exerc* 44(6):1261–1270, 2009.

162. Pitsavos C, *et al.* Anxiety in relation to inflammation and coagulation markers, among health adults: the ATTICA study. *Atherosclerosis*, 2005.
163. Suarez EC. C-reactive protein is associated with psychological risk factors of cardiovascular disease in apparently healthy adults. *Psychosom. Med.* 66, 684–691, 2004.
164. Nahas MV. Atividade física, saúde e qualidade de vida: conceitos e sugestões para um estilo de vida ativo. *Midiograf.* 4ª Ed. Londrina, 2006.
165. Ahmadi ASLN, Sheikhzade F, Torchi M, Roshangar L, Khamnei S. Long-term regular exercise promotes memory and learning in young but not in older rats. *Pathophysiology* 15, 9–12, 2008.
166. Radak S, Kaneko T, Tahara S, Nakamoto H, Poesok J, Sasvari M. Regular exercise improves cognitive function and decreases oxidative damage in rat brain. *Neurochem. Int.* 38, 17–23, 2001.
167. Asha DS, Prathima S. Synergistic effects of physical exercise and antioxidants in aging mammalian brain. In *Molecular and Cellular Neurobiology*. Thakur, M.K. and Prasad, S., Eds. Narosa Publishing House, New Delhi. pp. 123–133, 2005.
168. Almeida EB, *et al.* Gasto calórico nas atividades de trabalho e cotidianas, dos carteiros que utilizam bicicleta. *Rev. Bras. Cine. Des. Hum.* V.6, n2. P.53-61, 2004.
169. McARDLE WD, KATCH FI, KATCH VL. *Fisiologia do exercício: energia, nutrição e desempenho humano*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.
170. Garcia ES. Taxa metabólica basal de jogadores profissionais de futebol *Rev. bras. Educ. Fís. Esp.*, São Paulo, v.20, p.82-84, 2006.
171. Wahrlich V, Anjos LA. Validação de equações de predição da taxa metabólica basal em mulheres residentes em Porto Alegre. *Rev. Saúde Pública.* v.35, n.1, p. 39-45, 2001.
172. Montoye HJ, Kemper HCG, Saris WHM, Washburn RA. *Measuring physical activity and energy expenditure*. Champaign: Human Kinetics, 1996.
173. Pate RR, *et al.* Physical activity and public health: a recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA*; 273:402-7, 1995.
174. Haskell WL, *et al.* Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Exercise. *Med Sci Sports Exerc* ;39:1423-34. 2007.
175. Ravagnani CFC, *et al.* Estimativa do equivalente metabólico (MET) de um protocolo de exercícios físicos baseada na calorimetria indireta. *Rev Bras Med Esporte – Vol. 19, No 2*, 2013.

ANEXO A - QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO GLOBAL DO IDOSO – QAGI

IDENTIFICAÇÃO

Nº Protocolo de Avaliação									
Nome do Agente Comunitário: _____									
ESF/Gerência Distrital: _____									
Data da entrevista: _____									

Nome do Idoso: _____	
Data de nascimento do Idoso: ____/____/____	RG do Idoso: _____
Nome da Mãe do Idoso: _____	
Endereço: _____	
Bairro: _____	
Telefone: _____	
Pessoa para contato (familiar/ cuidador): _____	
Telefone: _____	
Pessoa para contato (outro): _____	
Telefone: _____	

DADOS DEMOGRÁFICOS: GERAIS

- Há quanto tempo reside em Porto Alegre? _____
- Sexo**
(1) masculino (2) feminino
- Cor/raça**
(1) branca (2) preta (3) parda (4) oriental (5) índio (6) NR (não respondeu)
- Estado civil: (no papel):**
(1) solteiro(a)
(2) casado(a)
(3) viúvo(a)
(4) separado(a)/desquitado(a)
(5) NR (não respondeu)
- Atualmente vive com companheiro(a)?:**
(1) sim. Há quanto tempo? _____ (2) não (3) NR (não respondeu)

DADOS DEMOGRÁFICOS: ESCOLARIDADE

- Sabe ler?**
(1) sim (2) não (3) NR (não respondeu)
- Sabe escrever?**
(1) sim (2) somente assina o nome (2) não (3) NR (não respondeu)
- Qual mão ou lado que o senhor(a) teve mais força e habilidade ao longo da vida (ex: para escrever, trabalhar)?**
(1) direita (destro)
(2) esquerda (canhoto)
(3) usa os dois lados sem preferência (ambidestro)
(4) NR (não respondeu)
- Frequentou escola?**
(1) sim. **COMPLETOU** até que série?

Primário	() 1ª série () 2ª série () 3ª série () 4ª série	Ginásio	() 5ª série () 6ª série () 7ª série () 8ª série	Científico	() 1ª série () 2ª série () 3ª série	Supletivo	() 1º grau () 2º grau
----------	--	---------	--	------------	--	-----------	----------------------------

(2) não

(3) NR (não respondeu)

10. Frequentou curso superior?(1) sim. Incompleto? () Qual curso? _____
Completo? () Qual curso? _____

(2) não

(3) NR (não respondeu)

DADOS SÓCIO-ECONÔMICOS: GERAIS**11. Quantos filhos teve?** _____**12. Destes filhos, quantos estão vivos?** _____**13. Atualmente mora:**

(1) sozinho(a)

(2) somente com cônjuge/companheiro(a)

(3) com cônjuge/companheiro(a) e outros familiares

(4) sem cônjuge/companheiro(a) e com outros familiares

(5) com empregado ou cuidador e sem familiares

(6) NR (não respondeu)

14. Quantas pessoas moram na casa?(incluindo o idoso) _____**15. Tem cuidador principal?**

(1) sim. Que tipo de relação?

() cuidador familiar (não remunerado). Quem? _____ (ex: filha; esposa)

() cuidador não familiar (não remunerado). Quem? _____ (ex: amigo; vizinha)

() cuidador remunerado. Quem? _____ (ex: empregada; enfermeiro; parente)

(2) não

(3) NR (não respondeu)

16. Tempo que o cuidador principal permanece com o senhor(a)?

A. Quantas vezes na semana? () 1x () 2x () 3x () 4x () 5x () 6x () 7x

B. Quantas horas por dia? _____

17. Cuidador mora junto?

(1) sim (2) não (3) NR (não respondeu)

18. Está aposentado(a)?

(1) sim. Há quanto tempo? _____

Motivo: () por idade.

() por tempo de serviço

() por invalidez. Qual doença ou incapacidade? _____

(2) não

(3) NR (não respondeu)

19. Está em benefício-saúde pelo INSS (encostado)?

(1) sim. Há quanto tempo? _____ Qual doença ou incapacidade? _____

(1) não

(2) NR (não respondeu)

20. Recebe algum outro tipo de benefício do governo?

(1) sim. Há quanto tempo? _____ Fonte: () IPE/RGS () Estado () União

Que tipo? () pensão

() bolsa família

() outro. Qual? _____

(2) não

21. Possui alguma atividade profissional remunerada atual?

(1) Sim Qual: _____

(2) não

(3) NR (não respondeu)

22. Qual sua atividade de trabalho principal ao longo da vida?_____
(ex: do lar, motorista, comerciante, vendedor)

23. Qual SUA renda mensal ATUAL?

- (1) não tem renda própria.
- (2) até 1 salário mínimo (R\$ 540,00)
- (3) até 2 salários mínimo (R\$ 1.080,00)
- (4) até 4 salários mínimos (R\$ 2.160,00)
- (5) até 6 salários mínimos (R\$ 3.240,00)
- (6) até 10 salários mínimos (R\$ 5.400,00)
- (7) mais que 10 salários mínimos
- (8) NR (não respondeu)

24. Qual a renda mensal da FAMÍLIA?

- (1) Até 1 salário mínimo (R\$ 540,00)
- (2) até 3 salários mínimos (R\$ 1.620,00)
- (3) até 6 salários mínimos (R\$ 3.240,00)
- (4) até 10 salários mínimos (R\$ 5.400,00)
- (5) mais que 10 salários mínimos
- (6) NR (não respondeu)

25. Quantas pessoas vivem desta renda? _____**DADOS SÓCIO-ECONÔMICOS: ESPIRITUALIDADE/RELIGIÃO****26. Qual a sua religião?**

- (1) católica
- (2) evangélica (anglicana, episcopal, luterana, batista, congregação cristã do Brasil, pente-costal, adventista, testemunha de Jeová, outras).
- (3) espírita (kardecista).
- (4) judaica (israelita).
- (5) afro-brasileira (umbanda, candomblé).
- (6) outra (budista, xintoísta, maometana, esotérica, etc).
- (7) não tem religião definida, mas tem suas próprias crenças (agnóstico)
- (8) não tem religião ou crença (ateu)
- (9) NR (não respondeu)

27. É praticante de sua religião ou sua crença/fé?

- (1) sim
- (2) não
- (3) NR (não respondeu)

28. Suas crenças pessoais dão sentido à sua vida?

- (1) nada
- (2) muito pouco
- (3) mais ou menos
- (4) bastante
- (5) extremamente

29. Em que medida você acha que a sua vida tem sentido?

- (1) nada
- (2) muito pouco
- (3) mais ou menos
- (4) bastante
- (5) extremamente

30. Em que medida suas crenças pessoais lhe dão força para enfrentar dificuldades?

- (1) nada
- (2) muito pouco
- (3) mais ou menos
- (4) bastante
- (5) extremamente

31. Em que medida suas crenças lhe ajudam a entender as dificuldades da vida?

- (1) nada
- (2) muito pouco
- (3) mais ou menos
- (4) bastante
- (5) extremamente

DADOS DE SAÚDE: GERAIS**32. Em geral diria que sua saúde é:**

- (1) ótima
- (2) boa
- (3) regular
- (4) má
- (5) péssima
- (6) NR (não respondeu)

33. O(A) senhor(a) consultou o médico nos ÚLTIMOS SEIS MESES?

- (1) sim. Há quanto tempo? _____
- (2) não
- (3) NR (não respondeu)

34. No ÚLTIMO ANO, internou-se em algum hospital?

- (1) sim, apenas uma vez
- (2) sim, mais de uma vez. Quantas vezes? _____
- (3) não
- (4) NR (não respondeu)

DADOS DE SAÚDE: DOENÇAS**35. ALGUM MÉDICO já lhe disse que você tem ou teve alguma dessas doenças?**

DOENÇAS	SIM	NÃO	NR
Hipertensão arterial (pressão alta)			
Diabetes			

• Complicação da diabetes: <input type="checkbox"/> visão/olhos <input type="checkbox"/> circulação <input type="checkbox"/> úlcera diabética <input type="checkbox"/> coração <input type="checkbox"/> sensibilidade dos membros/pés <input type="checkbox"/> rins			
Problema gástrico (úlceras, gastrite, hérnia hiato)			
Insuficiência cardíaca congestiva (coração grande)			
Doença vascular periférica			
Infarto do miocárdio (infarto do coração)			
Angina do peito (do coração)			
Hemiplegia (lado do corpo paralisado)			
Doença cerebrovascular (derrame)			
Isquemia transitória (até 24 horas)			
Doença crônica do pulmão (enfisema ou bronquite crônica)			
Doença moderada ou severa dos rins (comprovado por exame de uréia e creatinina elevados ou hemodiálise)			
Doença da tireóide			
HIV positivo			
Tumor não maligno			
Linfoma			
Leucemia			
Câncer de cólon (intestino)			
Câncer de mama			
Câncer de próstata			
Câncer de pele			
Outro câncer (fígado, pâncreas, estômago, pulmão, bexiga)			
Hepatite crônica (vírus B, C)			
Cirrose do fígado			

DOENÇAS	SIM	NÃO	NR
Outra doença crônica do fígado. Qual? _____			
Artrite reumatóide			
Outro reumatismo Qual? _____			
Osteoporose			
Artrose (dor e deformidade nas juntas)			
Demência			
Doença de Parkinson			
Depressão			
Lúpus			
Outras. Especificar: _____			

36. Com que idade a senhora iniciou a MENOPAUSA (idade da última menstruação)? (Obs: perguntar somente para as mulheres)

- (1) Idade aproximada: _____
(2) NR (não respondeu)

37. Tem dificuldade para controlar a urina ou para urinar?

- (1) sim (2) não (3) NR (não respondeu)

38. Porque tem dificuldade para controlar a urina? (PODE MARCAR MAIS QUE UMA OPÇÃO)

- (1) não consegue prender (tem vontade de urinar e corre para o banheiro ou a urina sai sozinha)
(2) perde urina quando ri ou tosse ou faz algum esforço
(3) não sente vontade de urinar e a urina sai sem nenhum controle
(4) usa sonda para conseguir urinar
(5) tem dificuldade para conseguir urinar (a urina não sai facilmente quando tem vontade)
(6) a urina sai fraca (sem um jato forte)
(7) sente que a urina não saiu totalmente (sente que ainda fica urina na bexiga)
(8) NR (não respondeu)

39. A. Usa óculos? () Sim () Não

B. Como diria que está sua VISÃO no momento?

- (1) não enxerga

- (2) ruim
- (3) regular
- (4) boa
- (5) NR (não respondeu)

40. **A. Usa aparelho auditivo** () Sim () Não

B. Como diria que está sua AUDIÇÃO (escuta) está no momento?

- (1) não escuta
- (2) ruim
- (3) regular
- (4) boa
- (5) NR (não respondeu)

DADOS DE SAÚDE: MOBILIDADE, FORÇA E EQUILÍBRIO

41. **Consegue ficar de pé?**

- (1) sim
- (2) não
- (3) NR (não respondeu)

42. **Tem dificuldade para andar?**

- (1) sim
- (2) não
- (3) NR (não respondeu)

43. **Tem fraqueza (falta de força) nas pernas?**

- (1) sim
- (2) não
- (3) NR (não respondeu)

44. **Tem falta de equilíbrio quando fica em pé ou caminha?**

- (1) sim
- (2) não
- (3) NR (não respondeu)

45. **Tem problema articular no quadril ou no joelho que dificulta o caminhar?**

- (1) sim
- (2) não
- (3) NR (não respondeu)

46. **Tem muita dor quando tenta ficar de pé ou caminhar?**

- (1) sim
- (2) não
- (3) NR (não respondeu)

DADOS DE SAÚDE: QUEDAS

47. **Tem histórico de quedas no chão quando estava em pé, sentado ou deitado?**

- (1) sim
- (2) não
- (3) NR (não respondeu)

48. **Caiu nos últimos 12 meses?**

- (1) sim. Quantas vezes caiu? () 1x () 2x () 3x () 4x () 5x () mais do que 5x
- (2) não
- (3) NR (não respondeu)

49. **Se SIM, quebrou algum osso devido à queda?**

- (1) sim
- (2) não
- (3) NR (não respondeu)

50. **Se SIM, quais os locais de fratura?**

- (1) fêmur
- (2) punho
- (3) costelas
- (4) vértebras
- (5) antebraço
- (6) tornozelo
- (7) pé
- (8) outro local. Qual? _____

51. **Quebrou algum osso nos últimos 5 anos de forma ESPONTÂNEA (sem ter batido, caído ou sofrido acidentes)?**

- (1) sim. Qual osso ou local da fratura?
 - () fêmur () punho () costelas () vértebras
 - () antebraço () tornozelo () pé () outro local. Qual? _____
- (2) não
- (3) NR (não respondeu)

DADOS DE SAÚDE: CONDIÇÕES HIGIÊNICO-SANITÁRIAS

52. **Sabe como é o abastecimento de água em sua residência? (pode marcar mais de uma opção)**

- (1) ligado em rua com rede de água
- (2) possui poço próprio
- (3) possui cisterna (reservatório para água da chuva)
- (4) abastece-se em chafariz público

- (5) NR (não respondeu)
- 53. Possui caixa d'água?** (1) sim (2) não
- 54. Possui banheiro?** (1) sim (2) não
- 55. Possui filtro de água?** (1) sim (2) não
- 56. Como é o destino de DEJETOS em sua residência?**
- (1) Ligado à rua com rede de esgotos
 (2) possui privada de fossa
 (3) não possui privada
- 57. Como é o destino de LIXO em sua residência? (pode marcar mais de uma opção)**
- (1) atendido pela coleta pública
 (2) queimado
 (3) enterrado
 (4) exposto
- 58. Tem ANIMAIS em casa?**
- (1) sim. Quais? () cachorro () gato () outros: _____
 (2) não
 (3) NR (não respondeu)
- 59. Onde vive o animal?**
- (1) dentro do domicílio
 (2) no pátio (na rua)
 (3) dorme na rua, mas entra em casa
- 60. O animal é vacinado com frequência (1 x ao ano)?**
- (1) sim (2) não (3) NR (não respondeu)
- 61. O animal toma vermífugo com frequência (6/6 meses)?**
- (1) sim (2) não (3) NR (não respondeu)
- 62. O animal é banhado com que frequência?**
- (1) nunca é banhado
 (2) banhado diariamente
 (3) banhado semanalmente
 (4) banhado mensalmente ou em maiores intervalos
- 63. Qual o tipo de alimentação?**
- (1) ração (2) resto de comida (3) misto (ração e comida)
- 64. Costuma lavar as mãos após fazer carinho no animal?**
- (1) sim (2) não (3) NR (não respondeu)
- 65. Se você come salada verduras e frutas, você costuma lavá-los antes de comer?**
- (1) sim, apenas com água
 (2) sim, com água sanitária
 (3) não, nunca lavo
- 66. Você costuma trabalhar no jardim ou na horta?**
- (1) sim (2) não (3) NR (não respondeu)
- 67. Você costuma lavar as mãos antes das refeições?**
- (1) sim (2) não (3) NR (não respondeu)
- 68. Você costuma lavar as mãos SEMPRE após ir ao banheiro?**
 (obs: se responder "às vezes", marcar "não")
- (1) sim (2) não (3) NR (não respondeu)
- 69. O senhor(a) tomou algum antiparasitário (remédio para vermes) no último mês?**
- (1) sim (2) não (3) NR (não respondeu)
- 70. O senhor(a) tem costume de tomar antiparasitário (remédio para vermes) com frequência?**
- (1) sim, uma vez ao ano
 (2) sim, duas vezes ao ano
 (3) não
 (4) NR (não respondeu)
- DADOS DE SAÚDE: FUMO (TABAGISMO)**
- 71. Tem o hábito de fumar cigarro?**
- (1) sim. Há quantos anos? _____
 Nº médio de cigarros por dia: _____
 Pretende parar? () Sim () Não
 (2) não atualmente, mas já fumou.

Parou de fumar há: () dias: _____ () meses: _____ () anos: _____
 Motivo: () Vontade () Problema de saúde () pressão familiares/amigos ()
 outros _____
 Fumou durante quantos anos? _____
 Nº médio de cigarros por dia: _____

- (3) não, nunca fumou
 (4) NR (não respondeu)

DADOS DE SAÚDE: ÁLCOOL

72. O senhor(a) consome algum tipo de bebida alcoólica?

- (1) sim (2) não (3) NR (não respondeu)

73. Se SIM, qual o tipo de bebida alcoólica que o senhor(a) MAIS consome? E a dose ingerida? (marcar mais de uma opção, se for o caso)

- (1) vinho tinto.
 Quantidade em: copos: ___ ou cálices: ___ ou garrafas: ___ por: () dia () semana () mês
 (2) vinho branco.
 Quantidade em: copos: ___ ou cálices: ___ ou garrafas: ___ por: () dia () semana () mês
 (3) cerveja com álcool.
 Quantidade em: copos: ___ ou cálices: ___ ou garrafas: ___ por: () dia () semana () mês
 (4) cachaça.
 Quantidade em: copos: ___ ou cálices: ___ ou garrafas: ___ por: () dia () semana () mês
 (4) vodca.
 Quantidade em: copos: ___ ou cálices: ___ ou garrafas: ___ por: () dia () semana () mês
 (5) uísque.
 Quantidade em: copos: ___ ou cálices: ___ ou garrafas: ___ por: () dia () semana () mês
 (6) caipirinha.
 Quantidade em: copos: ___ ou cálices: ___ ou garrafas: ___ por: () dia () semana () mês
 (7) outro. Qual(is)? _____
 Quantidade em: copos: ___ ou cálices: ___ ou garrafas: ___ por: () dia () semana () mês
 (8) outro. Qual(is)? _____
 Quantidade em: copos: ___ ou cálices: ___ ou garrafas: ___ por: () dia () semana () mês

74. Alguma vez sua família, seus amigos, seu médico ou seu sacerdote comentou ou sugeriu que estava bebendo demais?

- (1) sim (2) não (3) NR (não respondeu)

75. Alguma vez o senhor(a) tentou deixar de beber, mas não conseguiu?

- (1) sim (2) não (3) NR (não respondeu)

76. O senhor(a) já teve dificuldades no trabalho por causa da bebida? (ex: faltar ao trabalho ou estudo)

- (1) sim (2) não (3) NR (não respondeu)

77. O senhor(a) tem se envolvido em brigas ou já foi preso por estar embriagado?

- (1) sim (2) não (3) NR (não respondeu)

78. O senhor(a) já pensou alguma vez que estava bebendo demais?

- (1) sim (2) não (3) NR (não respondeu)

DADOS DE SAÚDE: IMUNIZAÇÃO (VACINAS)

79. IMUNIZAÇÃO

- () Verificada no cartão () Informado pelo idoso ou cuidador

80. Vacinação anti-tetânica

- (1) Completa (2) Incompleta (3) Ausente (4) Ignorado

(2) Data da última dose: _____

Se negativo, especificar porque: _____

81. Vacinação antinfluenza no último ano

- (1) sim. Ano: _____ Especifique: _____ (2) não (3) NR (não respondeu)

82. Vacinação anti-pneumocócica

- (1) sim. Ano: _____ Especifique: _____ (2) não (3) NR (não respondeu)

83. Vacinação contra febre amarela

- (1) sim. Ano: _____ Especifique: _____ (2) não (3) NR (não respondeu)

DADOS DE SAÚDE: MEDICAMENTOS, SUPLEMENTOS, FITOTERÁPICOS, CHÁS

84. O (A) senhor(a) utiliza MEDICAMENTOS? (revisar os medicamentos em uso atual junto com o idoso ou familiar)

(1) Sim. (preencher na tabela abaixo os medicamentos em uso)

(2) Não

	MEDICAMENTO	DOSE (mg)	QUANTOS POR DIA	USA SEMPRE?		HORÁRIO (em horas)			INDICAÇÃO (quem indicou? Ex: médico, balconista de farmácia, familiar, vizinho, auto-indicado.)	TEMPO DE USO (dias, meses ou anos)	PRA QUE SERVE? (o motivo de usar)
				sim	não	manhã	tarde	noite			
1											
2											
3											
4											
5											
6											
7											
8											
9											
10											
12											
13											
14											
15											
16											
17											
18											
19											
20											

85. Quando o(a) senhor(a) acha que está doente o que faz primeiro para resolver o problema?

- (3) procura o médico
- (4) pede ajuda ao ACS
- (3) pede a opinião de outra pessoa
- (4) usa remédios que tem em casa
- (5) vai à farmácia e compra remédios
- (6) Outro. Qual _____

86. Em relação aos medicamentos que usa atualmente, o(a) senhor(a) consegue todos os remédios que precisa tomar?

- (1) sim
- (2) não
- (3) NR (não respondeu)

87. De que forma consegue os seus remédios?

- (1) posto de saúde
- (2) em Farmácias Comerciais/ Farmácia Popular
- (3) em Farmácia de Manipulação
- (4) ganha do seu médico

88. Quando o(a) senhor(a) toma o seu remédio, como sabe que aquele é o certo?

- (1) cor
- (2) rótulo
- (3) tamanho
- (4) marca
- (5) outro: _____

89. O(A) Sr(a) entende o que está escrito na sua receita?

- (1) sim
- (2) não
- (3) NR (não respondeu)

90. Onde o(a) Sr(a) costuma guardar os seus remédios?

(1) quarto (2) banheiro (3) cozinha (4) outro: _____

91. Com que tipo de líquido você costuma ingerir o medicamento?

(1) sem líquido (2) água (3) suco (4) refrigerante (5) leite (6) café (7) chá (8) cerveja/ vinho/ cachaça

92. Você costuma utilizar algum CHÁ como tratamento natural ou caseiro?

(1) sim. Quais e para qual tratamento? _____

(2) não

93. O(A) senhor(a) alguma vez se esquece de tomar os seus remédios?

(1) sim (2) não (3) NR (não respondeu)

94. Se o(a) senhor(a) esquece de tomar os seus remédios, o que o(a) Sr.(a) faz?(1) não toma (2) toma assim que lembra (3) toma a próxima d 48
dobrada (4) NR (não respondeu)**95. O senhor(a) é descuidado com os horários de tomar os seus remédios?**

(1) sim (2) não (3) NR (não respondeu)

96. Quando o senhor(a) está se sentindo melhor, às vezes para de tomar os seus remédios?

(1) sim (2) não (3) NR (não respondeu)

97. Em algum momento, se o senhor(a) se sentiu mal, parou de tomar os seus remédios? (sentiu dor de cabeça, ou tontura ou enjôo e então resolveu não tomar seu remédio)

(1) sim (2) não (3) NR (não respondeu)

DADOS DE SAÚDE: SINTOMAS DEPRESSIVOS**98. AVALIAÇÃO DE SINTOMAS DEPRESSIVOS.**

As respostas em destaque indicam depressão e valem um ponto.

Este questionário não deve ser mostrado ao paciente.

- | | |
|--|---------|
| 1 – Em geral, você está satisfeito com sua vida? | sim/NÃO |
| 2 – Você diminuiu seus interesses ou abandonou algumas de suas atividades: | SIM/não |
| 3 – Você sente que a sua vida está vazia? | SIM/não |
| 4 – Você se sente frequentemente entediado(a)? | SIM/não |
| 5 – Você se sente de bom humor a maior parte do tempo? | sim/NÃO |
| 6 – Você teme que algo de ruim vá acontecer com você? | SIM/não |
| 7 – Você se sente alegre a maior parte do tempo? | sim/NÃO |
| 8 – Você frequentemente se sente desamparado? | SIM/não |
| 9 – Você prefere ficar em casa, mais do que sair e fazer coisas novas? | SIM/não |
| 10 – Você sente que tem mais problemas com a memória do que a maioria das pessoas? | SIM/não |
| 11 – Atualmente, você pensa que é maravilhoso estar vivo? | sim/NÃO |
| 12 – Você sente como muito indigno o modo como você vive? | SIM/não |
| 13 – Você se sente cheio de energia? | sim/NÃO |
| 14 – Você sente que sua situação é sem esperança? | SIM/não |
| 15 – Você considera que a maioria das pessoas está melhor do que você? | SIM/não |

TOTAL DE PONTOS _____

**ANEXO B – A QUESTIONNAIRE FOR ASSESSMENT OF LEISURE TIME
PHYSICAL ACTIVITIES – MINNESOTA (Taylor *et al*, 1978).**

Nome: _____									
No.									
Sexo: () Masc () Fem Data de Nascimento: ____/____/____									

ATIVIDADE	Você realizou esta atividade?		Últimas duas semanas		Média de vezes por semana	Tempo por ocasião	
	não	sim	1ª sem	2ª sem		Horas	Minutos
SEÇÃO A Caminhada							
Caminhada recreativa							
Caminhada para o trabalho							
Uso de escadas quando o elevador está disponível							
Caminhada ecológica							
Caminhada com mochila							
Ciclismo recreativo / pedalando por prazer							
Dança – salão, quadrilha e/ou discotecas, danças regionais							
Dança, aeróbia, balé							
SEÇÃO B Exercício de condicionamento							
Exercícios domiciliares							
Exercícios em clube/em academia							
Combinação de corrida/caminhada leve							
Corrida							
Musculação							
Canoagem em viagem de acampamento							
Natação em piscina (15 metros)							
Natação na praia							
SEÇÃO C Esportes							
Boliche							
Voleibol							

Tênis de mesa							
Tênis individual							
Tênis de dupla							
Basquete, sem jogo (bola ao cesto)							
Jogo de basquete							
Basquete. Como Juiz							
Futebol							
SEÇÃO D Atividades no Jardim e na Horta							
Cortar a grama dirigindo um carro de cortar grama							
Cortar a grama andando atrás do cortador de grama motorizado							
Cortar a grama empurrando o cortador de grama manual							
Tirando o mato e cultivando o jardim e a horta							
Afofar, cavando e cultivando a terra no jardim e horta							
Trabalho com ancinho na grama							
SEÇÃO E Atividades e reparos domésticos							
Carpintaria em oficina							
Pintura interna de casa ou colocação de papel de parede							
Pinturfa exterior da casa							
SEÇÃO E Caça e pesca							
Pesca na margem do rio							
Caça a animais de pequeno porte							
Caça a animais de grande porte							
SEÇÃO G Outras atividades							
Cominhar como exercício							
Tarefas domésticas de moderadas a intensas							
Exercícios em bicicleta ergométrica							
Exercícios calistênicos							

ANEXO C – MINI EXAME DO ESTADO MENTAL – MEEM (Folstein *et al*, 1975;

Brucki *et al*, 2003).

MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL

Instruções: **As palavras em negrito devem ser lidas alto, clara e lentamente pelo examinador. Substituições aparecem entre parênteses. Circule o “0” se a resposta for incorreta ou o “1” se a resposta for correta. Comece formulando as duas questões seguintes:** O Sr(a) tem algum problema com a sua memória? Eu posso fazer algumas perguntas a respeito de sua memória?

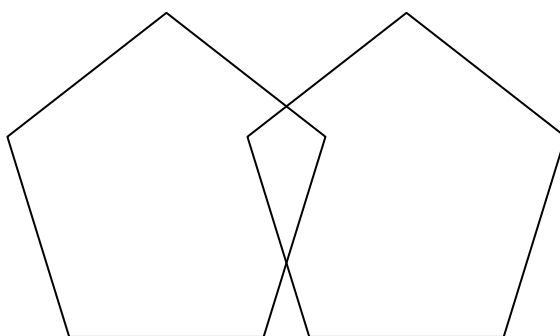
ORIENTAÇÃO NO TEMPO	RESPOSTA	ESCORE	
Em que estação do ano nós estamos?		Incorreto Correto	0 1
Em que mês nós estamos?		Incorreto Correto	0 1
Em que dia da semana nós estamos?		Incorreto Correto	0 1
Em que dia do mês nós estamos?		Incorreto Correto	0 1
ORIENTAÇÃO NO ESPAÇO Onde nós estamos agora?		Incorreto Correto	0 1
Em que Estado nós estamos?		Incorreto Correto	0 1
Em que Cidade nós estamos?		Incorreto Correto	0 1
Em que Bairro nós estamos? (parte da cidade ou rua próxima)		Incorreto Correto	0 1
O que é este prédio em que estamos? (nome, tipo ou função)		Incorreto Correto	0 1
Em que andar nós estamos?		Incorreto Correto	0 1
REGISTRO Agora, preste atenção. Eu vou dizer três palavras e o (a) Sr(a) vai repeti-las quando eu terminar. Memorize-as, pois eu vou perguntar por elas, novamente, dentro de alguns minutos. Certo? As palavras são: REAL [pausa], MALA [pausa], CASA [pausa]. Agora, repita as palavras para mim. [Permita 5 tentativas, mas pontue apenas a primeira.]			
REAL		Incorreto Correto	0 1
MALA		Incorreto Correto	0 1
CASA		Incorreto Correto	0 1
ATENÇÃO E CÁLCULO [Série de 7] Agora eu gostaria que o(a) Sr(a) subtraísse 7 de 100 e do resultado subtraísse 7. Então, continue subtraindo 7 de cada resposta até eu mandar parar. Entendeu? [pausa] Vamos começar: quanto é 100 menos 7 ? Dê 1 ponto para cada acerto Se não atingir o escore máximo, peça: Soletre a palavra MUNDO . Corrija os erros de soletração e então peça: Agora, soletre a	{93} _____ {86} _____ {79} _____ {72} _____ {65} _____ Soma do Cálculo _ _ _ _		

palavra MUNDO de trás para frente (OD-N-U-M). [Dê 1 ponto para cada letra na posição correta. Considere o maior resultado.]	— O D N U M Soma do Mundo		
MEMÓRIA DE EVOCAÇÃO Peça: Quais são as 3 palavras que eu pedi que o Sr(a) memorizasse? [Não forneça pistas.]			
REAL			0 1
MALA			0 1
CASA			0 1
LINGUAGEM: [Aponte o lápis e o relógio e pergunte:] O que é isto? (lápis) O que é isto? (relógio)			0 1
Agora eu vou pedir para o Sr(a) repetir o que eu vou dizer. Certo? Então repita: “NEM AQUI, NEM ALI, NEM LÁ”.			0 1
Agora ouça com atenção porque eu vou pedir para o Sr(a) fazer uma tarefa. [pausa] Preste atenção, pois eu só vou falar uma vez. [pausa] Pegue este papel com a mão direita [pausa], com as duas mãos dobre-o ao meio uma vez [pausa] e em seguida jogue-o no chão. Pegar com a mão direita Dobrar ao meio Jogar no chão			0 1
Por favor, leia isto e faça o que está escrito no papel. Mostre ao examinado a folha com o comando: FECHE OS OLHOS			0 1
Peça: Por favor, escreva uma sentença. Se o paciente não responder, peça: Escreva sobre o tempo. [Coloque na frente do paciente um pedaço de papel em branco e lápis ou caneta.]			0 1
Peça: Por favor, copie este desenho. [Apresente a folha com os pentágonos que se interseccionam.]			0 1
TOTAL			

Pontos de corte: analfabetos: 18/19; anos de estudo _ 1: 23/24

FRASE: _____

DESENHO:



ANEXO D – CONSORTIUM TO ESTABLISH A REGISTRY FOR ALZHEIMER’S DISEASE - CERAD (MORRIS ET AL, 1989; BERTOLUCCI ET AL, 2001).

Avaliação Neuropsicológica

Nome do Paciente: _____

Sexo: () M () F **Idade:** _____

Escolaridade: _____ **Telefone:** _____

Profissão exercida: _____

Endereço: _____

1. “Eu lhe direi alguns números e quando eu terminar, me repita na ordem exata que eu os disse.” Leia a seqüência de 5 números no intervalo de um dígito por segundo (os números não podem ser repetidos).

2-1- 8 -5 -4 _____

2. “Agora eu lhe direi mais alguns números porém, quando eu terminar você deverá repeti-los para mim na ordem inversa.” Leia a seqüência de 3 números no intervalo de um dígito por segundo.

2 - 4 – 7 _____

3. MEMÓRIA DA LISTA DE PALAVRAS DO CERAD

São apresentadas 10 palavras, uma a uma, com tempo de 2 segundos de apresentação por palavra. Cada palavra deve ser lida pelo examinador. Ao fim da leitura das palavras o examinado tem **90 segundos para evocar o maior número de palavras possível.** As palavras são apresentadas mais duas vezes, em ordens distintas, com o mesmo tempo para evocação (90 segundos).

“Vou ler uma lista de palavras. Preste bastante atenção, pois quando eu terminar você deverá falar tantas palavras quantas puder se lembrar. Procure apenas se lembrar do máximo de palavras que puder.”

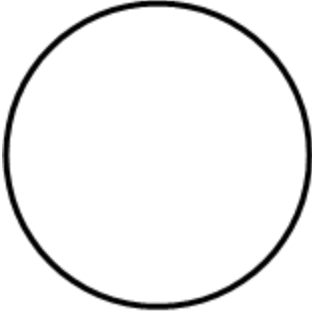
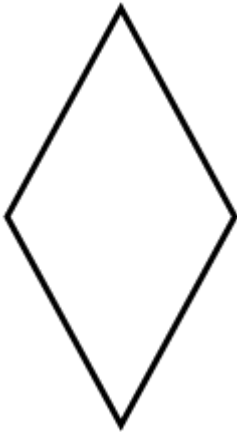

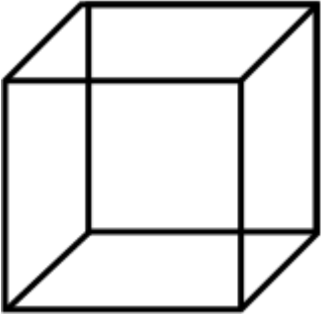
- **(90 segundos para evocar o maior número de palavras possível nas três tentativas)**

1ª Tentativa	Ordem	2ª Tentativa	Ordem	3ª Tentativa	Ordem
Manteiga		Praia		Cabana	
Braço		Braço		Bilhete	
Praia		Cabana		Poste	
Carta		Manteiga		Rainha	
Rainha		Poste		Motor	
Cabana		Motor		Carta	
Poste		Erva		Erva	
Bilhete		Rainha		Braço	
Erva		Bilhete		Manteiga	
Motor		Carta		Praia	
Total		Total		Total	

4- PRAXIA CONSTRUTIVA (Desenhos CERAD)

Quatro desenhos (círculo, losango, retângulos superpostos e cubo) devem ser copiados, com o máximo de **dois minutos para cópia de cada um**. Acionar o cronômetro quando o paciente começar a copiar o desenho, interromper após dois minutos.

“Copie o desenho no espaço ao lado” (**dois minutos para cópia de cada um**).

5- EVOCAÇÃO DA LISTA DE PALAVRAS

É dado um período de 90 segundos para que o examinado evoque o maior número de palavras apresentadas anteriormente.

“Me diz o maior número de palavras que puder se lembrar da lista que li anteriormente.” **(90 segundos)**

1.	7.	13.
2.	8.	14.
3.	9.	15.
4.	10.	16.
5.	11.	17.
6.	12.	18.

6- RECONHECIMENTO DA LISTA DE PALAVRAS

“Vou ler uma lista de palavras e você deve me dizer se essas palavras estavam ou não naquela lista que li anteriormente.” Colocar S (Sim) ou N (Não) ao lado das palavras.

1.IGREJA	6.PRAIA	11.RAINHA	16.CORDA
2.CAFÉ	7.CINCO	12.CABANA	17.BILHETE
3.MANTEIGA	8.CARTA	13.CHINELO	18.TROPA
4.DÓLAR	9.HOTEL	14.POSTE	19.ERVA
5.BRAÇO	10.MONTANHA	15.ALDEIA	20.MOTOR

7- EVOCAÇÃO DAS PRAXIAS (DOS DESENHOS)

Os quatro desenhos feitos anteriormente devem ser reproduzidos.

“Agora quero que você faça os desenhos que copiaste anteriormente.” Entregar uma folha para o paciente e pedir que ele faça os desenhos de memória. **Anotar na folha o nome do paciente.**

8-WMS-LÓGICA

“Vou ler uma história e preciso que você preste atenção, pois depois que eu terminar, você vai me contar o que se lembrar da história. Não precisa ser na mesma ordem, o importante é que você lembre o maior número de informações possíveis”.

HISTÓRIA A

Ana/ Soares/ do Sul/ do Paraná/ empregada/ como faxineira/ num prédio/ de escritórios, / contou/ na delegacia/ de polícia/ que tinha sido assaltada,/ na noite anterior/ na rua Tiradentes/ e roubada/ em 150 reais. / Ela disse que tinha 4/ filhinhos,/ o aluguel/ não tinha sido pago/ e eles não comiam/ há 2 dias./ Os policiais/ com pena da história da mulher, / deram dinheiro/ para ela./

“Agora vou ler outra história. Preste bastante atenção porque depois que eu terminar você vai ter me contar a história com o maior número de informações possíveis”.

HISTÓRIA B

Roberto/ Mota/ estava dirigindo/ um caminhão/ Mercedes/ numa estrada/ à noite/ no Vale/ do Paraíba/ levando ovos/ para São Paulo,/ quando o eixo do caminhão/quebrou./ O caminhão derrapou/ caindo num buraco/ fora da estrada./ Ele foi jogado/ contra o painel/ e se assustou muito./ Não tinha trânsito/ e ele duvidou que pudesse ser socorrido./ Naquele instante o seu rádio amador/ tocou./ Ele respondeu imediatamente/ “Aqui fala tubarão”./

“Agora tenta memorizar essas duas histórias que eu li porque depois de algum tempo eu vou voltar a pedir pra você contá-las”.

10 – FLUÊNCIA VERBAL (FAS)

“Eu vou te falar uma letra e quero que você me diga o máximo de palavras que você conhece que comece com essa letra, o mais rápido que você puder. No entanto você não deve falar nomes próprios (nome de pessoas, cidades, países, ruas...)”.

“Diga-me o maior número de palavras que comecem com a letra **F**, não vale nomes próprios (nome de pessoas, cidades, ruas). Pode começar (acionar o cronômetro e marcar um minuto)”.

1.	7.	13.
2.	8.	14.
3.	9.	15.
4.	10.	16.
5.	11.	17.
6.	12.	18.

“Me diz o maior número de palavras que comecem com a letra **A**, não vale nomes próprios (nome de pessoas, cidades, ruas). Pode começar (acionar o cronômetro e marcar um minuto)”.

1.	7.	13.
2.	8.	14.
3.	9.	15.
4.	10.	16.
5.	11.	17.
6.	12.	18.

“Me diz o maior número de palavras que comecem com a letra **S**, não vale nomes próprios. Pode começar (acionar o cronômetro e marcar um minuto)”.

1.	7.	13.
2.	8.	14.
3.	9.	15.
4.	10.	16.
5.	11.	17.
6.	12.	18.

11 - FLUÊNCIA VERBAL (Animais)

“Agora, eu quero que você me diga o maior nome de animais que você conhece o mais rápido que puder em um minuto. Vale o nome de qualquer bicho. Pode começar (acionar o cronômetro e marcar um minuto)!”

1.	11.	21.
2.	12.	22.
3.	13.	23.
4.	14.	24.
5.	15.	25.
6.	16.	26.
7.	17.	27.
8.	18.	28.
9.	19.	29.
10.	20.	30.

10- WMS - RECORDAÇÃO TARDIA

“Lembra daquelas histórias que eu pedi pra você guardar? Agora eu quero que você me conte a primeira história”.

(Se não conseguir lembrar de nada, perguntar **SE NÃO LEMBRA SE ERA SOBRE UM HOMEM OU UMA MULHER.**

Se ainda não conseguir lembrar nada **DAR A PISTA: ERA SOBRE UMA MULHER QUE FOI ROUBADA** (anotar o que o paciente lembrar e se foi com ou sem pista).
LEMBROU () com pista () sem pista

“Agora eu quero que você me conte a SEGUNDA história”.

(Se não conseguir lembrar de nada, perguntar **SE NÃO LEMBRA SE ERA SOBRE UM HOMEM OU UMA MULHER.**

Se ainda não conseguir lembrar **DAR A PISTA: sobre um homem que teve problemas na estrada** (anotar o que o paciente lembrar e se foi com ou sem pista).
Lembrou () com pista () sem pista

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O programa de Pós-Graduação em Gerontologia Biomédica juntamente com o Instituto de Geriatria e Gerontologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul estão desenvolvendo um projeto de pesquisa, sob o título de: **ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO E CLÍNICO DOS IDOSOS ATENDIDOS PELA ESTRATÉGIA DE SAÚDE DA FAMÍLIA (ESF) DO MUNICÍPIO DE PORTO ALEGRE.**

A proposta desse projeto surgiu, devido ao aumento da incidência e prevalência de doenças crônicas não transmissíveis-DCNT- demências, osteoporose, diabetes, hipertensão arterial, obesidade, síndrome metabólica e agravos a saúde oriundo do próprio processo de envelhecimento (alterações nutricionais, antropométricas e de pele), bem como, as infecções parasitárias, que ainda são um grave problema de saúde pública na Brasil, em comunidades mais carentes. Além disso, idosos portadores dessas doenças têm um risco mais elevado de perda de qualidade de vida e morte. Essa pesquisa pretende contribuir tanto para o melhor conhecimento dessas doenças, como também para prevenção e tratamento mais eficaz dessas das mesmas em idosos de Porto Alegre.

Você está sendo convidado a participar desta pesquisa, por encontrar-se dentro dos critérios de inclusão desse projeto. Os participantes desta pesquisa serão submetidos a um questionário para obtenção de informações como identificação, estilo de vida, dados nutricionais, antropométricos, dermatológicos, prática de atividade física, saúde, história de doenças, uso de medicação e dados sócio-econômicos e culturais. Além disto, será coletado sangue para a análise genética e bioquímica, o que causará um leve desconforto temporário devido à picada da agulha, havendo possibilidade de formação de um pequeno hematoma na região da coleta. Também serão coletados fezes [REDACTED], que não ofereceram nenhum risco.

Todos os participantes serão avaliados por uma equipe multidisciplinar (geriatra, psiquiatra, psicólogo, dermatologista, enfermeiro, nutricionista, farmacêutico). Todos os resultados obtidos serão confidenciais e ficarão sob a tutela e total responsabilidade dos pesquisadores deste projeto, podendo a qualquer momento ser consultado e/ou eliminados da pesquisa caso você desista da sua participação como voluntária. Você tem a liberdade de abandonar a pesquisa em qualquer fase desta, sem que isto leve a penalização alguma ou qualquer prejuízo posterior a você ou a sua família. Todos os resultados serão entregues para a unidade da ESF ao qual o idoso pertence.

Esta pesquisa praticamente não determina risco adicional ou dano à sua saúde e sua participação é isenta de remuneração ou ônus. No caso dos idosos que forem submetidos à biópsia de pele, no momento do exame pode ocorrer algum desconforto como: dor local, pequeno risco de sangramento, hiperemia no local.

Termo de Consentimento
Versão autorizada
CEP/SMS
26 / 10 / 2010

Existem benefícios imediatos, já que os resultados desta avaliação servem como uma revisão médica gratuita, além de aquisição de informações e orientações sobre prevenção de doenças. Além disso, você participando desta pesquisa estará contribuindo na identificação de possíveis fatores que levam a maior predisposição às patologias e morbidades investigadas nesse projeto, possibilitando a melhoria do conhecimento e entendimento das mesmas, permitindo a prevenção e atenuação deste problema na nossa população.

Os pesquisadores envolvidos no Projeto garantem a você o direito a qualquer pergunta e/ou esclarecimentos mais específicos dos procedimentos realizados e/ou interpretação dos resultados obtidos nos exames. Caso tiver novas perguntas sobre este estudo, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Dr. Irênio Gomes da Silva Filho e/ou integrantes da equipe de pesquisa pelo telefone (51) 3320 5120, e como Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde (CEPSMS) pelo telefone (51) 32895517 / 91441379.

Após ter recebido todas as informações relacionadas ao estudo eu, _____ portadora da CI _____ certifico que o responsável pelo projeto, Irênio Gomes da Silva Filho ou um da equipe de pesquisadores, responderá a todas as minhas perguntas sobre o estudo e minha condição, e eu, voluntariamente.

Nome do Paciente: _____

Assinatura do Paciente/Representante Legal: _____

Pesquisador(a) Responsável: _____

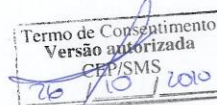
Assinatura: _____

Nome da Testemunha: _____

Assinatura da Testemunha: _____

Data ___ / ___ / ___

Observação: O presente documento baseado no item IV das Diretrizes e Normas Regulamentadoras para a pesquisa em saúde, do Conselho Nacional de Saúde (Resolução 196-96), será assinado em suas vias, de igual teor, ficando uma via em poder do Paciente ou de seu Representante Legal e outra com o Pesquisador Responsável.



APÊNDICE B – TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

TERMO DE COMPROMISSO PARA UTILIZAÇÃO DE DADOS

Título do Projeto/Relato de Caso,
ALIMENTAÇÃO FÍSICA E MODULAÇÃO DE MARCADORES
OXIDATIVOS E INFLAMATÓRIOS DE IDOSOS COM E SEM
DECLÍNIO COGNITIVO

Os autores do projeto de pesquisa/relato de caso se comprometem a manter o sigilo dos dados coletados em prontuários e bases de dados referentes a pacientes atendidos no INSTITUTO DE GERIATRIA E GERONTOLOGIA DA PUCRS (local de realização/atendimento). Concordam, igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente com finalidade científica, preservando-se integralmente o anonimato dos pacientes.

Porto Alegre, 28 de JUNHO de 2012

Autores do Projeto/ Relato de Caso	
Nome	Assinatura
Guilherme Marcos Nogueira	
Maria Gabriela Valle Gottlieb	

APÊNDICE C – TERMO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

OF.CEP-127/10

Porto Alegre, 26 de janeiro de 2010.

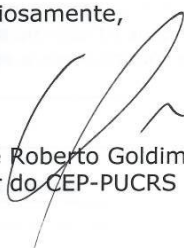
Senhor Pesquisador,

O Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS apreciou e aprovou seu protocolo de pesquisa registro CEP 10/04967 intitulado **“Estudo epidemiológico e clínico dos idosos atendidos pela estratégia de saúde da família (ESF) do município de Porto Alegre”**.

Salientamos que seu estudo pode ser iniciado a partir desta data.

Os relatórios parciais e final deverão ser encaminhados a este CEP.

Atenciosamente,



Prof. Dr. José Roberto Goldim
Coordenador do CEP-PUCRS

Ilmo. Sr.
Prof. Irenio Gomes da Silva Filho
IGG
Nesta Universidade

PUCRS

Campus Central
Av. Ipiranga, 6690 – 3º andar – CEP: 90610-000
Sala 314 – Fone Fax: (51) 3320-3345
E-mail: cep@pucrs.br
www.pucrs.br/prppg/cep

APÊNDICE D – ADENDO DO TERMO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA, INOVAÇÃO E DESENVOLVIMENTO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

OF. CEP-434/13

Porto Alegre, 10 de julho de 2013.

Senhor Pesquisador,

O Comitê de Ética em Pesquisa da PUCRS informa que aprovou o adendo abaixo mencionado, referente ao protocolo de pesquisa intitulado: **“Estudo epidemiológico e clínico dos idosos atendidos pela estratégia de saúde da família (ESF) do município de Porto Alegre”**.

- Adendo proposto pelo pesquisador Guilherme Marcos Nogueira, orientado pela Profa. Dra. Maria Gabriela Valle Gottlieb, para elaboração de dissertação de mestrado.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Caio Coelho Marques
Coordenador do CEP-PUCRS

Ilma. Sra.
Dra. Maria Gabriela Valle Gottlieb
HSL
Nesta Universidade

PUCRS

Campus Central
Av. Ipiranga, 6690 – 3º andar – CEP: 90610-000
Sala 314 – Fone Fax: (51) 3320-3345
E-mail: cep@pucrs.br
www.pucrs.br/prppg/cep

APÊNDICE E - PARECER/PROCESSO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA PREFEITURA MUNICIPAL DE PORTO ALEGRE



Prefeitura Municipal de Porto Alegre
Secretaria Municipal de Saúde
Comitê de Ética em Pesquisa
PARECER CONSUBSTANCIADO

Pesquisador (a) Responsável: Irenio Gomes da Silva Filho
Equipe executora: Alfredo Cataldo Neto, Carla Helena Augustin Schwanke, Geraldo Attilio de Carli, Karin Viegas, Maria Gabriela Valle Gottlieb, Rodolfo Herberto Schneider, Elen Maria Bandeira Borba.
Registro do CEP: 499 **Processo N.º** 001.021434.10.7
Instituição onde será desenvolvido: Secretaria Municipal de Saúde – todas as Gerencias Distritais
Utilização: TCLE
Situação: APROVADO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre analisou o processo N 001.021434.10.7, referente ao projeto de pesquisa: “**Estudo epidemiológico e clínico dos idosos atendidos pela Estratégia de Saúde da Família (ESF) do município de Porto Alegre**”, tendo como pesquisador responsável Irenio Gomes da Silva Filho cujo objetivo é “Analisar a ocorrência de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), infecto-parasitárias, alterações nutricionais, antropométricas, cutâneas e marcadores genéticos e bioquímicos oxidativo em idosos atendidos pela Estratégia de Saúde da Família (ESF) do município de Porto Alegre”.

Subprojeto 1 : PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO DE DEMÊNCIA EM IDOSOS ATENDIDOS PELO PROGRAMA DE SAÚDE DA FAMÍLIA DO MUNICÍPIO DE PORTO ALEGRE. Cujo objetivo a) Validar um instrumento de identificação de demência para idosos de baixa renda e escolaridade, que possa ser aplicado por agentes comunitários de saúde em populações. b) Determinar a prevalência de demência em idosos atendidos pelo programa de saúde da família do município de Porto Alegre. c) Identificar fatores de risco para demência em uma população de baixa renda. d) Criar uma coorte de pacientes com demência, que será acompanhada no ambulatório de neuropsiquiatria do IGG. e) Desenvolver um banco de dados para acompanhamento dos pacientes atendidos no ambulatório de neuropsiquiatria do IGG

Subprojeto 2 : IDENTIFICAÇÃO DE MARCADORES GENÉTICOS E BIOQUÍMICOS DO METABOLISMO OXIDATIVO PARA DOENÇAS CRÔNICAS NÃO-TRANSMISSÍVEIS EM IDOSOS. Cujo objetivo a) Determinar a prevalência das seguintes DCNT na população de idosos atendidos pelo Programa de Saúde da Família da Secretaria de Saúde do Município de Porto Alegre, Rio Grande do Sul: - doenças neurodegenerativas (doença de Alzheimer, demência vascular, doença de Parkinson), - síndrome metabólica (SM), - doença cardiovascular diagnosticada previamente, - osteopenia/osteoporose, - diabetes mellitus tipo 2. b) Determinar as frequências gênicas e genotípicas do polimorfismo do gene da SOD2 em idosos com DCNT. c) Determinar os níveis de marcadores do estresse oxidativo (TBARS, enzimas antioxidantes SOD2, catalase e glutatona-peroxidase, carbonilação de proteínas, LDLox, antiLDL-ox, polifenóis totais e dano de DNA por teste cometa) em idosos com DCNT. d) Verificar se existe associação entre o polimorfismo do gene da SOD2 e DCNT em idosos. e) Verificar se existe associação entre o polimorfismo do gene da SOD2 e os marcadores do estresse oxidativo em idosos com DCNT. f) Verificar se existe associação entre o polimorfismo do gene da SOD2 e dos marcadores do estresse oxidativo com o estilo de vida (dieta e atividade física) em idosos com DCNT. g) Determinar os valores preditivos, na população, dos marcadores identificados, que tenham potencial uso para o diagnóstico precoce das DCNT em idosos.

Subprojeto 3: PREVALÊNCIA DE INFECCÕES ENTEROPARASITÁRIAS NA POPULAÇÃO IDOSA ATENDIDA PELO PROGRAMA DE SAÚDE DA FAMÍLIA DA CIDADE DE PORTO ALEGRE. Cujo objetivo : a) Avaliar a prevalência de idosos infectados por enteroparasitos e descrever os enteroparasitos encontrados através do exame parasitológico de fezes (EPF). b) Avaliar a prevalência de anemia e eosinofilia nos idosos infectados por enteroparasitos através da análise do hemograma. c) Relacionar as condições socioeconômicas e hábitos de higiene com a prevalência de idosos infectados por enteroparasitos através de questionário.

Subprojeto 4: PREVALÊNCIA DE SÍNDROME METABÓLICA E DE FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR EM IDOSOS ATENDIDOS PELA ESTRATÉGIA DE SAÚDE DA FAMÍLIA DO MUNICÍPIO DE PORTO ALEGRE. **Objetivo:** a) Descrever a prevalência de SM através de 3 diferentes critérios. b) Descrever a prevalência dos componentes individuais da SM. c) Analisar a associação entre SM e escore de risco cardiovascular de Framingham. d) Construir banco de dados que possibilite estudos longitudinais futuros.

Subprojeto 5: PREVALÊNCIA DE OSTEOPOROSE E SUA ASSOCIAÇÃO COM RISCO DE FRATURAS EM IDOSOS ATENDIDOS PELA ESTRATÉGIA DE SAÚDE DA FAMÍLIA DO MUNICÍPIO DE PORTO ALEGRE. **Objetivo:** a) Mensurar valores de ultrasonometria de calcâneo em idosos. b) Mensurar valores da densidade mineral óssea pela densitometria óssea em parte dos idosos. c) Relacionar os valores de ultrasonometria de calcâneo com a densidade mineral óssea da densitometria óssea de Coluna Lombar e Fêmur Proximal. d) Mensurar níveis séricos de cálcio e PTH.

Subprojeto 6: ESTADO NUTRICIONAL E HABITO ALIMENTAR DOS IDOSOS ATENDIDOS NA ESTRATÉGIA DE SAÚDE DA FAMÍLIA (ESF) DO MUNICÍPIO DE PORTO ALEGRE E SUA ASSOCIAÇÃO COM DÉFICIT COGNITIVO. **Objetivo:** a) Descrever o estado nutricional dos idosos atendidos na Estratégia Saúde da Família (ESF) do Município de Porto Alegre b) Descrever o padrão alimentar dos idosos atendidos na Estratégia Saúde da Família (ESF) do Município de Porto Alegre. c) Verificar se existe associação entre o estado nutricional dos idosos e déficit cognitivo. d) Verificar se existe associação entre o padrão dietético dos idosos e déficit cognitivo. e) Verificar a associação do estado nutricional e do padrão alimentar com os diagnósticos específicos de déficit cognitivo (transtorno cognitivo leve, doença de Alzheimer, demência vascular).

Subprojeto 7: MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS RELACIONADAS A RISCO DE DOENÇA E MORTE. **Objetivo:** a) Descrever o perfil antropométrico; b) Analisar as medidas antropométricas; c) Verificar a associação entre as medidas antropométricas e o risco de doenças crônicas não transmissíveis; d) Construir um banco de dados que possibilite estudos longitudinais futuros.

Subprojeto 8: DERMATOSES EM IDOSOS ATENDIDOS PELA ESF DE PORTO ALEGRE – RS. **Objetivo:** a) Identificar as principais dermatoses em idosos atendidos pelo Programa de Saúde da Família de Porto Alegre – RS; b) Determinar a prevalência das dermatoses em idosos atendidos pelo Programa de Saúde da Família de Porto Alegre – RS; c) Analisar eventos associados com as causas das dermatoses em idosos atendidos pelo Programa de Saúde da Família de Porto Alegre - RS, permitindo que sejam traçadas estratégias de prevenção das mesmas.

Subprojeto 9: PREVALÊNCIA DE POLINEUROPATIA DIABÉTICA SENSITIVO-MOTORA DISTAL SIMÉTRICA EM IDOSOS COM DIABETES MELLITUS TIPO 2, ATENDIDOS PELA REDE BÁSICA DE SAÚDE DO MUNICÍPIO DE PORTO ALEGRE. **Objetivo:** a) Determinar a prevalência de polineuropatia diabética sensitivo-motora distal simétrica nos idosos com DM2, atendidos ESF de Porto Alegre. b) Analisar eventos associados as causas da polineuropatia diabética sensitivo-motora distal simétrica, permitindo que sejam traçadas estratégias de prevenção das mesmas. c) Relacionar a prevalência de polineuropatia diabética sensitivo-motora distal simétrica com o controle glicêmico, tratamento e tempo de duração da doença. d) Avaliar a eficácia dos monofilamentos de Semmes - Weinstein no diagnóstico e prognóstico do pé com neuropatia diabética. e) Correlacionar a sensibilidade cutânea dos pés, os achados clínicos e o eletroneuromiográficos.

Subprojeto 10: ASSOCIAÇÃO DA PERCEPÇÃO CORPORAL, ESTADO NUTRICIONAL E CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS EM IDOSAS. **Objetivo:** - verificar a associação da percepção da imagem corporal, estado nutricional, autoestima e características sociodemográficas de idosas acima de 60 anos, atendidas pela estratégia de saúde da família do município de Porto Alegre. - analisar a percepção da imagem corporal das idosas; - verificar a associação da percepção da imagem corporal com o estado nutricional das idosas; - verificar a associação da percepção da imagem corporal com as variáveis sociodemográficas (nível socioeconômico, escolaridade, idade e estado civil).

Subprojeto 11: PREVALÊNCIA DE TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS NA POPULAÇÃO DE IDOSO ATENDIDOS PELO ESF DE PORTO ALEGRE. **Objetivo:** a) Determinar a prevalência de transtornos psiquiátricos na população de idoso atendidos pelo PSF de Porto Alegre.

Subprojeto 12: AUTOPERCEPÇÃO DE ENVELHECIMENTO E SUA ASSOCIAÇÃO COM DOENÇAS CRÔNICAS NÃO-TRANSMISSÍVEIS (DCNT) EM IDOSOS ATENDIDOS PELO ESF DE PORTO ALEGRE. **Objetivo:** - verificar a associação da autopercepção de envelhecimento e a incidência de DCNT em idosos acima de 60 anos, atendidas pela estratégia de saúde da família do município de Porto Alegre. - analisar a autopercepção de envelhecimento dos idosos; - verificar a associação da autopercepção do envelhecimento com a incidência de DCNT nos idosos; - verificar a associação da autopercepção do envelhecimento com as variáveis sócio-demográficas (nível socioeconômico, escolaridade, idade e estado civil).

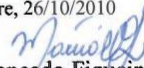
Assim, o projeto preenche os requisitos fundamentais das resoluções. O Comitê de Ética em Pesquisa segue os preceitos das resoluções CNS 196/96, 251/97 e 292/99, sobre as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, do Conselho Nacional de Saúde / Conselho Nacional de Ética em Pesquisa / Agência nacional de Vigilância Sanitária. Em conformidade com os requisitos éticos, classificamos o presente protocolo como **APROVADO**.

IMPORTANTE : Deverá ser acordado com a coordenação/supervisão da ESF escolhida para realização desta pesquisa, “Qual o agente comunitário que estará atuando junto aos pesquisadores e em que horário do seu dia de trabalho estarão disponível para pesquisa”.

O Comitê de Ética em Pesquisa, solicita que :

1. Enviar primeiro relatório parcial em seis meses a contar desta data;
2. Informar imediatamente relatório sobre qualquer evento adverso ocorrido;
3. Comunicar qualquer alteração no projeto e no TCLE;
4. Entregar junto com o relatório, todos os TCLE assinados pelos sujeitos de pesquisas e a apresentação do trabalho.
5. Após o término desta pesquisa, o pesquisador responsável deverá apresentar os resultados junto à equipe da unidade a qual fez a coleta de dados e/ou entrevista, inclusive para o Conselho Local da Unidade de Saúde.

Porto Alegre, 26/10/2010


Márcia Cançado Figueiredo
Vice-Coordenadora do CEP